

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Azacitidine Pharmascience, 25 mg/ml, proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

#### **Fiolka 100 mg**

Każda fiolka zawiera 100 mg azacytydyny. Po przygotowaniu 1 ml zawiesiny zawiera 25 mg azacytydyny.

#### **Fiolka 150 mg**

Każda fiolka zawiera 150 mg azacytydyny. Po przygotowaniu 1 ml zawiesiny zawiera 25 mg azacytydyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań. Biały liofilizowany proszek.

### 4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Azacitidine Pharmascience jest wskazany do leczenia pacjentów dorosłych, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT), z:

- zespołami mielodysplastycznymi (ang. *myelodysplastic syndromes*, MDS) o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (ang. *International Prognostic Scoring System*, IPSS)
- przewlekłą białaczką mielomonocytową (ang. *chronic myelomonocytic leukaemia*, CMML) z 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej,
- ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML) z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO),
- AML z > 30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie azacytydyną powinno zostać rozpoczęte, a następnie kontrolowane, przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu chemioterapeutyków. Pacjentom należy podać premedykację w postaci leków przeciwwymiotnych w celu zapobieżenia nudnościom i wymiotom.

#### Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa dla pierwszego cyklu leczenia dla wszystkich pacjentów, bez względu na początkowe hematologiczne wartości laboratoryjne, to 75 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, podawane jako wstrzyknięcie podskórne, codziennie przez 7 dni, po czym następuje okres odpoczynku trwający 21 dni (28-dniowy cykl leczenia).

Zalecane jest leczenie pacjentów, przez co najmniej 6 cykli. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak pacjent odnosi z niego korzyści, lub do progresji choroby.

Należy obserwować pacjentów w kierunku odpowiedzi/toksyczności hematologicznej oraz nefrotoksyczności (patrz punkt 4.4); może być konieczne opóźnienie rozpoczęcia następnego cyklu lub zmniejszenie dawki w sposób opisany poniżej.

Produktu leczniczego Azacitidine Pharmascience nie należy podawać zamiennie z azacytydyną podawaną doustnie. Ze względu na różnice w ekspozycji, zalecenia dotyczące dawki i schematu dawkowania azacytydyny podawanej doustnie różnią się od zaleceń dla azacytydyny do wstrzykiwań. Pracownikom opieki zdrowotnej zaleca się sprawdzenie nazwy produktu leczniczego, dawki i drogi podania.

#### Badania laboratoryjne

Przed rozpoczęciem leczenia i przed każdym cyklem leczenia należy wykonać próby czynnościowe wątroby, oznaczyć stężenie kreatyniny oraz wodorowęglanów w surowicy. Pełną morfologię krwi należy wykonywać przed rozpoczęciem leczenia oraz tak często, jak to jest konieczne, aby obserwować odpowiedź i toksyczność, lecz nie rzadziej niż przed każdym cyklem leczenia.

#### *Dostosowanie dawki z powodu toksyczności hematologicznej*

Toksyczność hematologiczna jest zdefiniowana jako najniższa wartość osiągnięta w danym cyklu, jeśli liczba płytek  $\leq 50,0 \times 10^9/l$  i (lub) liczba bezwzględna neutrofilii (ang. *Absolute Neutrophil Count*, ANC)  $\leq 1 \times 10^9/l$ .

Regeneracja jest zdefiniowana jako zwiększenie linii komórkowej(-ych), dla których zaobserwowano toksyczność hematologiczną, przynajmniej o połowę bezwzględnej różnicy między nadirem a liczbą początkową plus wartości nadiru (tzn. liczba krwinek w momencie regeneracji  $\geq$  wartość nadiru +  $(0,5 \times [liczba\ początkowa - wartość\ nadiru])$ ).

*Pacjenci bez zmniejszonej początkowej liczby krwinek (tzn. liczba krwinek białych (ang. white blood cells, WBC)  $\geq 3,0 \times 10^9/l$  i ANC  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  oraz płytki  $\geq 75,0 \times 10^9/l$ ) przed pierwszym leczeniem*

Jeśli toksyczność hematologiczna jest obserwowana po leczeniu azacytydyną, należy opóźnić następny cykl leczenia do osiągnięcia regeneracji liczby płytek i ANC. Jeśli regeneracja nastąpiła w ciągu 14 dni, dostosowanie dawki nie jest konieczne. Jednak, jeśli regeneracja nie nastąpiła w ciągu 14 dni, należy zmniejszyć dawkę zgodnie z poniższą tabelą. Po zmodyfikowaniu dawki, czas trwania cyklu powinien wynosić ponownie 28 dni.

Wartość nadiru w cyklu		Dawki w następnym cyklu, jeśli regeneracja* nie została osiągnięta w ciągu 14 dni
ANC ( $\times 10^9/l$ )	płytki ( $\times 10^9/l$ )	
$\leq 1,0$	$\leq 50,0$	50%
$> 1,0$	$> 50,0$	100%

\*Regeneracja = wartości  $\geq$  wartość nadiru +  $(0,5 \times [liczba\ początkowa - wartość\ nadiru])$

*Pacjenci ze zmniejszoną początkową liczbą krwinek (tzn. WBC  $< 3,0 \times 10^9/l$  lub ANC  $< 1,5 \times 10^9/l$  lub płytki  $< 75,0 \times 10^9/l$ ) przed pierwszym leczeniem*

Po leczeniu azacytydyną, jeśli zmniejszenie WBC lub ANC, lub płytek, w porównaniu z wartościami przed leczeniem, wynosi  $\leq 50\%$ , lub więcej niż  $50\%$ , ale z poprawą w różnicowaniu którejkolwiek z linii komórkowych, nie należy opóźniać następnego cyklu ani dostosowywać dawki.

Jeśli zmniejszenie WBC lub ANC lub płytek w porównaniu z wartościami przed leczeniem wynosi więcej niż  $50\%$ , bez poprawy w różnicowaniu linii komórkowych, należy opóźnić następny cykl leczenia azacytydyną do osiągnięcia regeneracji liczby płytek i ANC. Jeśli regeneracja nastąpiła w ciągu 14 dni, dostosowanie dawki nie jest konieczne. Jednak, jeśli regeneracja nie nastąpiła w ciągu 14

dni, należy oznaczyć komórkowość szpiku kostnego. Jeśli komórkowość szpiku kostnego wynosi > 50%, nie należy dostosowywać dawki. Jeśli komórkowość szpiku kostnego wynosi ≤ 50%, należy opóźnić leczenie i zmniejszyć dawkę zgodnie z poniższą tabelą:

Komórkowość szpiku kostnego	% Dawki w następnym cyklu, jeśli regeneracja nie została osiągnięta w ciągu 14 dni	
	Regeneracja* ≤ 21 dni	Regeneracja* > 21 dni
15-50%	100%	50%
< 15%	100%	33%

\*Regeneracja = liczby ≥ wartość nadiru + (0,5 x [liczba początkowa – wartość nadiru])

Po modyfikacji dawki czas trwania następnego cyklu powinien wynosić ponownie 28 dni.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U pacjentów w podeszłym wieku nie zaleca się specjalnego dostosowywania dawki. Ponieważ u pacjentów w podeszłym wieku jest bardziej prawdopodobne występowanie zmniejszonej czynności nerek, może być użyteczne kontrolowanie czynności nerek.

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Azacytydyna może być podawana pacjentom z zaburzeniami czynności nerek bez dostosowywania dawki początkowej (patrz punkt 5.2). Jeśli wystąpi niewyjaśnione zmniejszenie się stężenia wodorowęglanów w surowicy do poziomu poniżej 20 mmol/l, należy zmniejszyć dawkę o 50% w następnym cyklu. W razie wystąpienia niewyjaśnionego zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy lub azotu mocznikowego we krwi [ang. *Blood Urea Nitrogen*, BUN] do poziomu ≥ 2-krotności wartości początkowych i powyżej górnej granicy normy, należy opóźnić następny cykl do czasu, gdy wartości osiągną ponownie poziom prawidłowy lub początkowy, oraz zmniejszyć dawkę o 50% w następnym cyklu leczenia (patrz punkt 4.4).

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Nie przeprowadzono formalnych badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4). Pacjentów z ciężką niewydolnością narządową wątroby należy uważnie obserwować pod kątem wystąpienia zdarzeń niepożądanych. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie zaleca się szczególnej modyfikacji dawki początkowej przed rozpoczęciem leczenia; późniejsze modyfikacje dawek powinny być dokonywane na podstawie hematologicznych wartości laboratoryjnych. Azacytydyna jest przeciwwskazana u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).

##### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności azacytydyny u dzieci w wieku od 0 do 17 lat. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania..

#### Sposób podawania

Przygotowaną azacytydynę należy wstrzykiwać podskórnym w ramię, udo lub brzuch. Należy zmieniać miejsca wstrzyknięcia. Nowe wstrzyknięcia należy podawać przynajmniej 2,5 cm od poprzedniego miejsca i nigdy nie wstrzykiwać w miejsca drażliwe, zasiniaczone, zaczerwienione lub stwardniałe.

Po przygotowaniu, zawiesina nie powinna być filtrowana. Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Zaawansowane nowotwory złośliwe wątroby (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Toksyczność hematologiczna

Leczenie azacytydyną jest związane z występowaniem niedokrwistości, neutropenii i trombocytopenii, szczególnie w czasie pierwszych 2 cykli (patrz punkt 4.8). Należy wykonywać pełną morfologię krwi tak często, jak to jest konieczne, aby obserwować odpowiedź i toksyczność, jednak co najmniej przed każdym cyklem leczenia. Po podaniu zalecanej dawki dla pierwszego cyklu, należy zmniejszyć dawkę dla następnych cykli lub opóźnić jej podanie w oparciu o wartości nadiru i odpowiedź hematologiczną (patrz punkt 4.2). Należy poinstruować pacjentów, aby niezwłocznie zgłaszali epizody gorączkowe. Pacjenci i lekarze powinni być również poinstruowani, by zwracali uwagę na objawy przedmiotowe i podmiotowe krwawienia.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono formalnych badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z rozległym obciążeniem nowotworem leczonych azacytydyną z powodu choroby przerzutowej, zgłaszano występowanie postępującej śpiączki wątrobowej i śmierci, w szczególności u pacjentów z początkowym stężeniem albuminy w surowicy < 30 g/l. Azacytydyna jest przeciwwskazana u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi wątroby (patrz punkt 4.3).

#### Zaburzenia czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek, począwszy od podwyższonego stężenia kreatyniny w surowicy aż po niewydolność nerek i śmierć, zgłaszano u pacjentów leczonych dożylnie azacytydyną w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami. Dodatkowo, u 5 pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową (ang. *Chronic Myelogenous Leukaemia*, CML), leczonych azacytydyną i etopozydem, rozwinęła się nerkowa kwasica cewkowa, zdefiniowana jako zmniejszenie stężenia wodorowęglanów w surowicy do < 20 mmol/l, któremu towarzyszyły mocz zasadowy i hipokaliemia (stężenie potasu w surowicy < 3 mmol/l). W przypadku wystąpienia niewyjaśnionego zmniejszenia stężenia wodorowęglanów w surowicy (< 20 mmol/l) lub zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy lub BUN, należy zmniejszyć dawkę lub opóźnić podanie produktu leczniczego (patrz punkt 4.2).

Należy poinstruować pacjentów, aby natychmiast zgłaszali personelowi medycznemu wystąpienie skąpomoczu i bezmoczu.

Chociaż nie odnotowano klinicznie istotnych różnic w częstości występowania działań niepożądanych między pacjentami z prawidłową czynnością nerek a pacjentami z zaburzeniami czynności nerek, należy ściśle obserwować pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w celu wykrycia toksyczności, ponieważ azacytydyna i (lub) jej metabolity są wydalane głównie przez nerki (patrz punkt 4.2).

#### Badania laboratoryjne

Przed rozpoczęciem leczenia i przed każdym cyklem leczenia należy wykonać próby czynnościowe wątroby, oznaczyć stężenie kreatyniny oraz wodorowęglanów w surowicy. Pełną morfologię krwi należy wykonywać przed rozpoczęciem leczenia oraz tak często, jak to jest konieczne, aby obserwować odpowiedź i toksyczność, lecz nie rzadziej niż przed każdym cyklem leczenia, patrz punkt 4.8.

### Choroby serca i płuc

Pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca, klinicznie niestabilną chorobą serca lub chorobą płuc w wywiadzie, byli wykluczeni z głównych badań rejestracyjnych (AZA PH GL 2003 CL 001 oraz AZA-AML-001), i z tego powodu nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności azacytydyny u tych pacjentów. Najnowsze dane z badań klinicznych u pacjentów z chorobami serca i płuc w wywiadzie wykazały istotne zwiększenie częstości zdarzeń dotyczących serca, związanych ze stosowaniem azacytydyny (patrz punkt 4.8). Dlatego zaleca się zachować ostrożności przepisując azacytydynę tym pacjentom. Przed oraz w trakcie leczenia należy rozważyć przeprowadzenie oceny wydolności krążeniowo-oddechowej.

### Martwicze zapalenie powięzi

U pacjentów leczonych azacytydyną zgłaszano martwicze zapalenie powięzi, w tym przypadki zakończone zgonem. Należy przerwać podawanie azacytydyny pacjentom, u których wystąpi martwicze zapalenie powięzi, oraz bezzwłocznie wdrożyć właściwe leczenie.

### Zespół rozpadu guza

Ryzyko zespołu rozpadu guza dotyczy pacjentów z dużym rozmiarem guza przed rozpoczęciem leczenia. Należy tych pacjentów starannie monitorować i zastosować odpowiednie środki ostrożności.

### Zespół różnicowania

U pacjentów otrzymujących azacytydyny do wstrzykiwań zgłaszano przypadki zespołu różnicowania (znanego także jako zespół kwasu retinowego). Zespół różnicowania może skutkować zgonem, a objawy kliniczne mogą obejmować niewydolność oddechową, nacieki w płucach, gorączkę, wysypkę, obrzęk płuc, obrzęk obwodowy, szybki przyrost masy ciała, wysięk do opłucnej, wysięk do osierdzia, niedociśnienie i zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.8). Należy rozważyć leczenie dużymi dawkami dożylnych kortykosteroidów i monitorowanie parametrów hemodynamicznych w razie pierwszego wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych, wskazujących na zespół różnicowania. Należy rozważyć czasowe przerwanie stosowania produktu azacytydyny do wstrzykiwań do czasu ustąpienia objawów i w razie ponownego ich wystąpienia należy zachować ostrożność.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

W oparciu o dane z badań *in vitro*, nie wydaje się, by w metabolizmie azacytydyny uczestniczyły izoenzymy cytochromu P450 (CYP), UDP-glukuronozylotransferazy (UGT), sulfotransferazy (SULT) ani transferazy glutationowe (GST). Z tego powodu uznaje się, że interakcje *in vivo* związane z tymi enzymami metabolizującymi są mało prawdopodobne.

Klinicznie istotne działania hamujące lub indukujące działanie azacytydyny na enzymy cytochromu P450 są mało prawdopodobne (patrz punkt 5.2).

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych azacytydyny dotyczących interakcji.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Kobiety w wieku rozrodczym/ Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 6 miesięcy po okresie leczenia. Należy poinstruować mężczyzn, aby podczas leczenia nie spłodzili dziecka oraz by stosowali skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po okresie leczenia.

### Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania azacytydyny u kobiet w ciąży. Badania na myszach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Zagrożenie u ludzi nie jest znane. W oparciu o wyniki z badań na zwierzętach i mechanizm działania azacytydyny, nie należy jej

stosować w okresie ciąży, szczególnie w pierwszym trymestrze, chyba że jest to wyraźnie konieczne. W każdym indywidualnym przypadku należy rozważyć stosunek korzyści z leczenia do możliwego zagrożenia dla płodu.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy azacytydyna lub jej metabolity przenikają do mleka kobiecego. Ze względu na potencjalne ciężkie działania niepożądane u karmionego dziecka, podczas leczenia azacytydyną karmienie piersią jest przeciwwskazane.

#### Płodność

Brak danych dotyczących wpływu azacytydyny na płodność u ludzi. Udokumentowano działania niepożądane azacytydyny na męską płodność u zwierząt (patrz punkt 5.3). Przed rozpoczęciem leczenia należy doradzić pacjentom płci męskiej, aby zasięgnęli porady na temat przechowywania nasienia.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Azacytydyna wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas stosowania azacytydyny zgłaszano przypadki zmęczenia. Z tego powodu podczas prowadzenia pojazdu lub obsługiwanie maszyn zaleca się zachować ostrożność.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

*Dorośli pacjenci z MDS, CMML oraz AML (20-30% blastów w szpiku)*

Działania niepożądane uważane za możliwie lub prawdopodobnie związane z podawaniem azacytydyny wystąpiły u 97% pacjentów.

Najczęściej występujące ciężkie działania niepożądane, odnotowane w kluczowym badaniu (AZA PH GL 2003 CL 001) to neutropenia z gorączką (8,0%) oraz niedokrwistość (2,3%), które zgłaszano również w badaniach wspomagających (CALGB 9221 oraz CALGB 8921). Inne ciężkie działania niepożądane w tych 3 badaniach to zakażenia, takie jak posocznica neutropeniczna (0,8%) i zapalenie płuc (2,5%) (w niektórych przypadkach prowadzące do śmierci), trombocytopenia (3,5%), reakcje nadwrażliwości (0,25%) i zdarzenia krwotoczne (np. krwotok mózgowy [0,5%], krwotok żołądkowo-jelitowy [0,8%] oraz krwotok śródczaszkowy [0,5%]).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w czasie leczenia azacytydyną były reakcje hematologiczne (71,4%), w tym trombocytopenia, neutropenia i leukopenia (zazwyczaj stopnia 3.- 4.), zdarzenia żołądkowo-jelitowe (60,6%), w tym nudności, wymioty (zazwyczaj stopnia 1.- 2.) lub odczyn w miejscu podania (77,1%, zazwyczaj stopnia 1.- 2.).

*Dorośli pacjenci w wieku 65 lat lub starsi z AML z >30% blastów w szpiku*

Najczęściej występujące ciężkie działania niepożądane ( $\geq 10\%$ ), zaobserwowane w badaniu AZA-AML-001 w grupie azacytydyny to gorączka neutropeniczna (25,0%), zapalenie płuc (20,3%) oraz gorączka (10,6%). Inne, rzadziej występujące, ciężkie działania niepożądane w grupie azacytydyny to posocznica (5,1%), niedokrwistość (4,2%), posocznica neutropeniczna (3,0%), zakażenie dróg moczowych (3,0%), trombocytopenia (2,5%), neutropenia (2,1%), zapalenie tkanki łącznej (2,1%), zawroty głowy (2,1%) oraz duszność (2,1%).

Najczęściej zgłaszanymi ( $\geq 30\%$ ) działaniami niepożądanymi w czasie leczenia azacytydyną były zdarzenia żołądkowo-jelitowe, w tym zaparcia (41,9%), nudności (39,8%) oraz biegunka (36,9%; zazwyczaj stopnia 1.- 2.), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, w tym gorączka (37,7%; zazwyczaj stopnia 1.- 2.), oraz zdarzenia hematologiczne, w tym gorączka neutropeniczna (32,2%) oraz neutropenia (30,1%; zazwyczaj stopnia 3.- 4.).

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 1 poniżej przedstawia działania niepożądane związane z leczeniem azacytydyną, zaobserwowane w głównych badaniach klinicznych dotyczących MDS i AML oraz po wprowadzeniu leku do obrotu.

Częstość występowania jest określona jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Działania niepożądane przedstawiono w poniższej tabeli zgodnie z największą częstością występowania obserwowaną w którymkolwiek spośród głównych badań klinicznych.

**Tabela 1: działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z MDS lub AML leczonych azacytydyną (w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu)**

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	zapalenie płuc* (w tym bakteryjne, wirusowe i grzybicze), zapalenie jamy nosowo-gardłowej	posocznica* (w tym bakteryjna, wirusowa i grzybicza), posocznica neutropeniczna*, zakażenie dróg oddechowych (w tym górnych dróg oddechowych i oskrzeli), zakażenie dróg moczowych, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie uchyłków, grzybica jamy ustnej, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie śluzówki nosa, opryszczka pospolita, zakażenie skóry			martwicze zapalenie powięzi*
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>					zespół różnicowania*, <sup>a</sup>
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	gorączka neutropeniczna*, neutropenia, leukopenia, trombocytopenia, niedokrwistość	pancytopenia*, niewydolność szpiku kostnego			
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>			reakcje nadwrażliwości		
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	anoreksja, zmniejszone łaknienie, hipokaliemia	odwodnienie		zespół rozpadu guza	
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	bezsenna	stan splątania, lęk			
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	zawroty głowy, ból głowy	krwotok śródczaszkowy*, omdlenie, senność, letarg			
<b>Zaburzenia oka</b>		krwotok oczny, krwotok spojówkowy			

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia serca		wysiłek osierdziowy	zapalenie osierdzia		
Zaburzenia naczyniowe		niedociśnienie tętnicze*, nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne, krwiaki			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność, krwawienie z nosa	wysiłek opłucnowy, duszność wysiłkowa, ból gardła i krtani		choroba śródmiąższowa płuc	
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, wymioty, zaparcia, nudności, ból brzucha (w tym dyskomfort brzucha i nadbrzusza)	krwotok żołądkowo-jelitowy* (w tym krwotok z jamy ustnej), krwotok hemoroidalny, zapalenie jamy ustnej, krwawienie dziąseł, dyspepsja			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			niewydolność wątroby*, postępująca śpiączka wątrobowa		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wybroczyny punktowe, świąd (w tym uogólniony), wysypka, podskórne wylewy krwawe	plamica, łysienie, pokrzywka, rumień, wybroczyny plamkowe	ostra gorączkowa dermataza neutrofilowa, ropne zgorzelinowe zapalenie skóry (łac. <i>pyoderma gangrenosum</i> )		zapalenie naczyń skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe (w tym pleców, kości i ból w kończynie)	skurcze mięśni, bóle mięśniowe			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		niewydolność nerek*, krwimocz, podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy	nerkowa kwasica cewkowa		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka*, zmęczenie, osłabienie, bóle klatki piersiowej, rumień w miejscu podania, ból w miejscu podania, odczyn w miejscu podania (nieokreślony)	siniaki, krwiaki, stwardnienie, wysypka, świąd, stan zapalny, odbarwienie, guzki i krwotok (w miejscu wstrzyknięcia), złe samopoczucie, dreszcze, krwawienie w miejscu wkłucia cewnika		martwica miejsca wstrzyknięcia (w miejscu wstrzyknięcia)	
Badania diagnostyczne	zmniejszenie masy ciała				

\*= rzadko zgłaszano przypadki zgonów

<sup>a</sup> = patrz punkt 4.4



## Opis wybranych działań niepożądanych

### *Hematologiczne działania niepożądane*

Najczęściej zgłaszane ( $\geq 10\%$ ) hematologiczne działania niepożądane związane z leczeniem azacytydyną to niedokrwistość, trombocytopenia, neutropenia, gorączka neutropeniczna i leukopenia, które były zazwyczaj stopnia 3. lub 4. Ryzyko tych zdarzeń jest większe podczas pierwszych 2 cykli, po czym u pacjentów z przywróconą czynnością układu krwiotwórczego występują one z mniejszą częstością. W przypadku większości hematologicznych działań niepożądanych, zastosowano rutynowe kontrole pełnej morfologii krwi i opóźnienie podawania azacytydyny w następnym cyklu, profilaktyczne podanie antybiotyków i (lub) w razie konieczności wspomaganie czynnikami wzrostu (np. G-CSF) w neutropenii, oraz przetoczenia krwi w niedokrwistości lub trombocytopenii.

### *Zakażenia*

Mielosupresja może prowadzić do neutropenii i zwiększonego ryzyka zakażeń. U pacjentów otrzymujących azacytydynę były zgłaszane ciężkie działania niepożądane, takie jak posocznica, w tym posocznica neutropeniczna i zapalenie płuc, w niektórych przypadkach zakończone zgonem. Zakażenia można leczyć stosując leki przeciwważakalne oraz wspomaganie czynnikami wzrostu (np. G-CSF) w neutropenii.

### *Krwawienia*

U pacjentów otrzymujących azacytydynę może wystąpić krwawienie. Zgłaszano ciężkie działania niepożądane, takie jak krwotok żołądkowo-jelitowy i krwotok śródczaszkowy. Pacjentów należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych krwawienia, w szczególności pacjentów z istniejącą uprzednio lub związaną z leczeniem - trombocytopenią.

### *Nadwrażliwość*

U pacjentów otrzymujących azacytydynę zgłaszano ciężkie reakcje nadwrażliwości. W przypadku reakcji rzekomoanafilaktycznych, leczenie azacytydyną należy niezwłocznie przerwać i rozpocząć odpowiednie leczenie objawowe.

### *Działania niepożądane dotyczące skóry i tkanki podskórnej*

Większość działań niepożądanych dotyczących skóry i tkanki podskórnej była związana z miejscem podania. W badaniach głównych żadne z tych działań niepożądanych nie prowadziło do przerwania stosowania azacytydyny, ani do zmniejszenia dawki azacytydyny. Większość działań niepożądanych wystąpiła podczas pierwszych 2 cykli leczenia i zwykle zmniejszała się w następnych cyklach. Działania niepożądane dotyczące tkanki podskórnej, takie jak wysypka/stan zapalny/świąd w miejscu podania, wysypka, rumień i uszkodzenie skóry, mogą wymagać równoczesnego zastosowania produktów leczniczych, takich jak leki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Tego typu reakcje skórne należy odróżniać od zakażeń tkanek miękkich, występujących niekiedy w miejscu wkłucia. Po wprowadzeniu azacytydyny do obrotu zgłaszano występowanie zakażeń tkanek miękkich, w tym zapalenia tkanki łącznej i martwiczego zapalenia powięzi, w rzadkich przypadkach wiodącego do zgonu. Leczenie zakaźnych działań niepożądanych, patrz punkt 4.8 Zakażenia.

### *Działania niepożądane żołądkowo-jelitowe*

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane dotyczące żołądka i jelit, związane z leczeniem azacytydyną, to zaparcia, biegunka, nudności i wymioty. Te działania niepożądane leczono objawowo lekami przeciwwymiotnymi na nudności i wymioty, lekami przeciwbiegunkowymi na biegunkę oraz lekami przeczyszczającymi i (lub) produktami na zaparcia, zmiękczającymi stolec.

### *Działania niepożądane ze strony nerek*

U pacjentów leczonych azacytydyną były zgłaszane zaburzenia czynności nerek, począwszy od zwiększonego stężenia kreatyniny w surowicy oraz krwimoczu, aż po nerkową kwasicę cewkową, niewydolność nerek i śmierć (patrz punkt 4.4).

#### *Działania niepożądane ze strony wątroby*

U pacjentów z rozległym obciążeniem nowotworem z powodu choroby przerzutowej, podczas leczenia azacytydyną zgłaszano występowanie niewydolności wątroby, postępującej śpiączki wątrobowej i przypadki śmierci (patrz punkt 4.4).

#### *Zaburzenia serca*

Dane z badania klinicznego, do którego możliwe było włączenie pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego lub chorobą płuc, wykazały statystycznie istotne zwiększenie częstości zdarzeń dotyczących serca u pacjentów z noworozpoznaną ostrą białaczką szpikową (AML), leczonych azacytydyną (patrz punkt 4.4).

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania azacytydyny u pacjentów w wieku  $\geq 85$  lat są ograniczone (w badaniu AZA-AML-001 wzięło udział 14 [5,9%] pacjentów w wieku  $\geq 85$  lat).

#### *Dzieci i młodzież*

W badaniu AZA-JMML-001 azacytydyną leczono 28 pacjentów (dzieci i młodzież w wieku od jednego miesiąca do mniej niż 18 lat) z MDS (n = 10) albo młodzieńczą białaczką mielomonocytową (ang. *Juvenile Myelomonocytic Leukaemia*, JMML; n = 18; patrz punkt 5.1).

U wszystkich 28 pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, a u 17 (60,7%) wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie związane z leczeniem. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w ogólnej populacji dzieci i młodzieży były gorączka, zdarzenia hematologiczne, w tym niedokrwistość, trombocytopenia i gorączka neutropeniczna, a także zdarzenia dotyczące przewodu pokarmowego, w tym zaparcia i wymioty.

U 3 (trzech) uczestników wystąpiło zdarzenie zaobserwowane w czasie leczenia, prowadzące do przerwania przyjmowania leku (gorączka, progresja choroby i ból brzucha).

W badaniu AZA-AML-004 siedmiu pacjentów (dzieci w wieku od dwóch do 12 lat) otrzymało azacytydynę w celu leczenia nawrotu molekularnego AML po pierwszej remisji całkowitej (complete remission, CR1; patrz punkt 5.1).

U wszystkich siedmiu pacjentów wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane związane z leczeniem. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były neutropenia, nudności, leukopenia, trombocytopenia, biegunka i zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT). U dwóch pacjentów wystąpiło zdarzenie związane z leczeniem prowadzące do przerwania przyjmowania dawek (gorączka neutropeniczna, neutropenia).

Wśród ograniczonej liczby pacjentów w populacji dzieci i młodzieży leczonych azacytydyną w trakcie badania klinicznego nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Ogólny profil bezpieczeństwa był zgodny z profilem bezpieczeństwa w populacji osób dorosłych.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 4.9 Przedawkowanie

W czasie badań klinicznych zgłoszono jeden przypadek przedawkowania azacytydyny. U pacjenta wystąpiła biegunka, nudności i wymioty po otrzymaniu pojedynczej dawki dożylnej około 290 mg/m<sup>2</sup>, co stanowi prawie 4-krotność zalecanej dawki początkowej.

W przypadku przedawkowania, pacjenta należy obserwować, wykonać odpowiednie badania krwi, oraz w razie konieczności zastosować leczenie wspomagające. Nie jest znane antidotum na przedawkowanie azacytydyny.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: lek przeciwnowotworowy, analogi pirymidyn; kod ATC: L01BC07

#### Mechanizm działania

Uważa się, że azacytydyna działa przeciwnowotworowo poprzez wiele mechanizmów, w tym cytotoksyczność wobec nieprawidłowych komórek krwiotwórczych w szpiku kostnym i hipometylację DNA. Działania cytotoksyczne azacytydyny mogą wynikać z wielu mechanizmów, w tym zahamowania syntezy DNA, RNA i białek, włączenia jej do RNA i DNA oraz aktywacji szlaków odpowiedzi na uszkodzenie DNA. Komórki nieproliferujące są względnie niewrażliwe na azacytydynę. Włączenie azacytydyny do DNA powoduje dezaktywację metylotransferaz DNA, co prowadzi do hipometylacji DNA. Hipometylacja DNA nieprawidłowo metylowanych genów zaangażowanych w normalną regulację cyklu komórkowego, różnicowanie i szlaki śmierci komórkowej, może prowadzić do ponownej ekspresji genów oraz przywrócenia komórkom nowotworowym zdolności do supresji nowotworu. Względne znaczenie hipometylacji DNA dla wyników klinicznych, w porównaniu z cytotoksycznością lub innymi aktywnościami azacytydyny nie zostało ustalone.

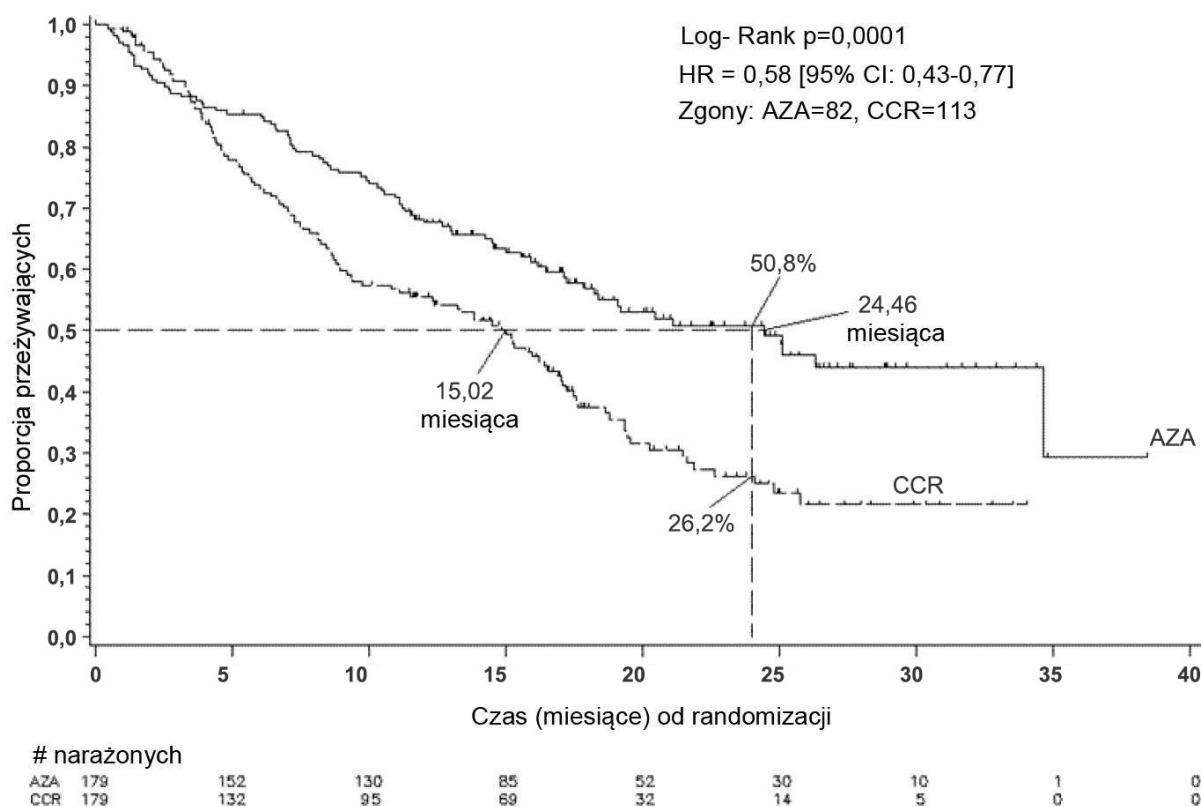
#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

*Dorośli pacjenci (MDS, CMML oraz AML [20-30% blastów w szpiku])*

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania azacytydyny były badane w międzynarodowym, wielośrodkowym, kontrolowanym, prowadzonym metodą otwartej próby, randomizowanym badaniu porównawczym fazy 3. w grupach równoległych (AZA PH GL 2003 CL 001) z udziałem dorosłych pacjentów z: MDS o pośrednim-2 i wysokim ryzyku zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (ang. *International Prognostic Scoring System*, IPSS), niedokrwistością oporną na leczenie z nadmiarem blastów (ang. *refractory anaemia with excess blasts*, RAEB), niedokrwistością oporną na leczenie z nadmiarem blastów w okresie transformacji (ang. *refractory anaemia with excess blasts in transformation*, RAEB-T) oraz zmodyfikowaną przewlekłą białaczką mielomonocytową (ang. *modified chronic myelomonocytic leukaemia*, mCMML) zgodnie z systemem klasyfikacji French American British (FAB). Pacjenci z RAEB-T (21-30% blastów) są obecnie uznawani według aktualnej klasyfikacji WHO za pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML). Azacytydynę i najlepsze leczenie objawowe (ang. *best supportive care*, BSC) (n = 179) porównywano z tradycyjnymi metodami leczenia (ang. *conventional care regimens*, CCR). CCR składało się z samego BSC (n = 105), cytarabiny w małych dawkach i BSC (n = 49), lub standardowej chemioterapii indukcyjnej i BSC (n = 25). Przed randomizacją pacjenci byli wstępnie przydzielani przez lekarza prowadzącego do jednej z 3 metod CCR. Pacjenci, którzy nie zostali przydzieleni losowo do grupy otrzymującej azacytydynę, otrzymywali leczenie wstępnie wybrane przez lekarza prowadzącego. Jednym z kryteriów włączenia było wymaganie, by stan pacjentów wg. *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) był w zakresie 0-2. Pacjenci z wtórnym MDS byli wykluczeni z badania. Pierwszorzędowym parametrem końcowym badania był całkowity czas przeżycia. Azacytydyna była podawana podskórnie w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę przez 7 dni, po czym następuje okres odpoczynku trwający 21 dni (28-dniowy cykl leczenia), przez medianą 9 cykli (zakres = 1-39) i

średnia 10,2 cyklu. W populacji włączonej do badania (ang. *Intent to Treat*, ITT) mediana wieku wynosiła 69 lat (zakres 38-88 lat).

W analizie ITT 358 pacjentów (179 otrzymujących azacytydynę i 179 otrzymujących CCR) leczenie azacytydyną było związane z medianą czasu przeżycia wynoszącą 24,46 miesiąca w porównaniu z 15,02 miesiąca u pacjentów otrzymujących leczenie CCR, czyli różnica wynosiła 9,4 miesiąca, z wartością p wynoszącą 0,0001 w stratyfikowanym teście log-rank. Współczynnik ryzyka dla efektu leczenia wynosił 0,58 (95% CI: 0,43; 0,77). Dwuletni czas przeżycia wynosił 50,8% dla pacjentów otrzymujących azacytydynę wobec 26,2% dla pacjentów otrzymujących CCR ( $p < 0,0001$ ).



**LEGENDA:**

AZA = azacytydyna; CCR = tradycyjne metody leczenia; CI (ang. *confidence interval*) = przedział ufności; HR (ang. *hazard ratio*) = współczynnik ryzyka

Korzyści odnośnie czasu przeżycia po podawaniu azacytydyny były zgodne, niezależnie od opcji leczenia CCR (samo BSC, cytarabina w małej dawce i BSC lub standardowa chemioterapia indukcyjna i BSC) zastosowanej w grupie kontrolnej.

Podczas analizy podgrup cytogenetycznych IPSS zaobserwowano podobne wyniki w odniesieniu do mediany całkowitego czasu przeżycia we wszystkich grupach (dobra, pośrednia, zła cytogenetyka, w tym monosomia 7).

W analizach podgrup wiekowych zaobserwowano zwiększenie mediany całkowitego czasu przeżycia dla wszystkich grup (< 65 lat, ≥ 65 lat i ≥ 75 lat).

Leczenie azacytydyną było związane z medianą czasu do zgonu lub transformacji w AML wynoszącą 13,0 miesiący, wobec 7,6 miesiąca u pacjentów otrzymujących leczenie CCR; poprawa wynosiła 5,4 miesiąca z wartością p wynoszącą 0,0025 w stratyfikowanym teście log-rank.

Leczenie azacytydyną było również związane ze zmniejszeniem częstości występowania cytopenii i związanych z nią objawów. Leczenie azacytydyną prowadziło do zmniejszenia potrzeby przetoczeń czerwonych krwinek (ang. *red blood cells*, RBC) i płytek krwi. Spośród pacjentów w grupie otrzymującej azacytydynę, zależnych od przetoczeń czerwonych krwinek na początku badania, 45,0% uniezależniło się od przetoczeń czerwonych krwinek podczas okresu leczenia, w porównaniu z 11,4% pacjentów w złożonej grupie leczonej CCR (statystycznie istotna ( $p < 0,0001$ ) różnica wynosząca 33,6% (95% CI: 22,4; 44,6)). U pacjentów, którzy na początku badania byli zależni od przetoczeń czerwonych krwinek i uniezależnili się od nich, mediana czasu trwania niezależności od przetoczeń czerwonych krwinek, w grupie otrzymującej azacytydynę wynosiła 13 miesięcy.

Odpowiedź była oceniana przez badacza lub niezależną komisję rewizyjną (ang. *Independent Review Committee*, IRC). Odpowiedź ogółem (remisja całkowita [ang. *complete remission*, CR] + remisja częściowa [ang. *partial remission*, PR]) według ustaleń badacza wynosiła 29% w grupie otrzymującej azacytydynę i 12% w złożonej grupie leczonej CCR ( $p = 0,0001$ ). Odpowiedź ogółem (CR + PR) według ustaleń IRC w badaniu AZA PH GL 2003 CL 001 wynosiła 7% (12/179) w grupie otrzymującej azacytydynę w porównaniu z 1% (2/179) w złożonej grupie leczonej CCR ( $p = 0,0113$ ). Różnice między oceną odpowiedzi przez IRC i badacza wynikały z kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej (ang. *International Working Group*, IWG), według których wymagana jest poprawa morfologii krwi obwodowej i utrzymanie poprawy przez co najmniej 56 dni. Korzyści odnośnie czasu przeżycia wykazano również u pacjentów, którzy nie uzyskali całkowitej/częściowej odpowiedzi po leczeniu azacytydyną. Poprawa hematologiczna (większa lub mniejsza) według ustaleń IRC była uzyskana u 49% pacjentów otrzymujących azacytydynę w porównaniu z 29% pacjentów w złożonej grupie leczonej CCR ( $p < 0,0001$ ).

U pacjentów z jedną lub kilkoma nieprawidłowościami cytogenetycznymi na początku badania, procent pacjentów z większą odpowiedzią cytogenetyczną był podobny w grupie otrzymującej azacytydynę i w złożonej grupie leczonej CCR. Mniejsza odpowiedź cytogenetyczna była statystycznie istotnie ( $p = 0,0015$ ) wyższa w grupie otrzymującej azacytydynę (34%) w porównaniu ze złożoną grupą leczoną CCR (10%).

#### *Dorośli pacjenci w wieku 65 lat lub powyżej z AML z >30% blastów w szpiku*

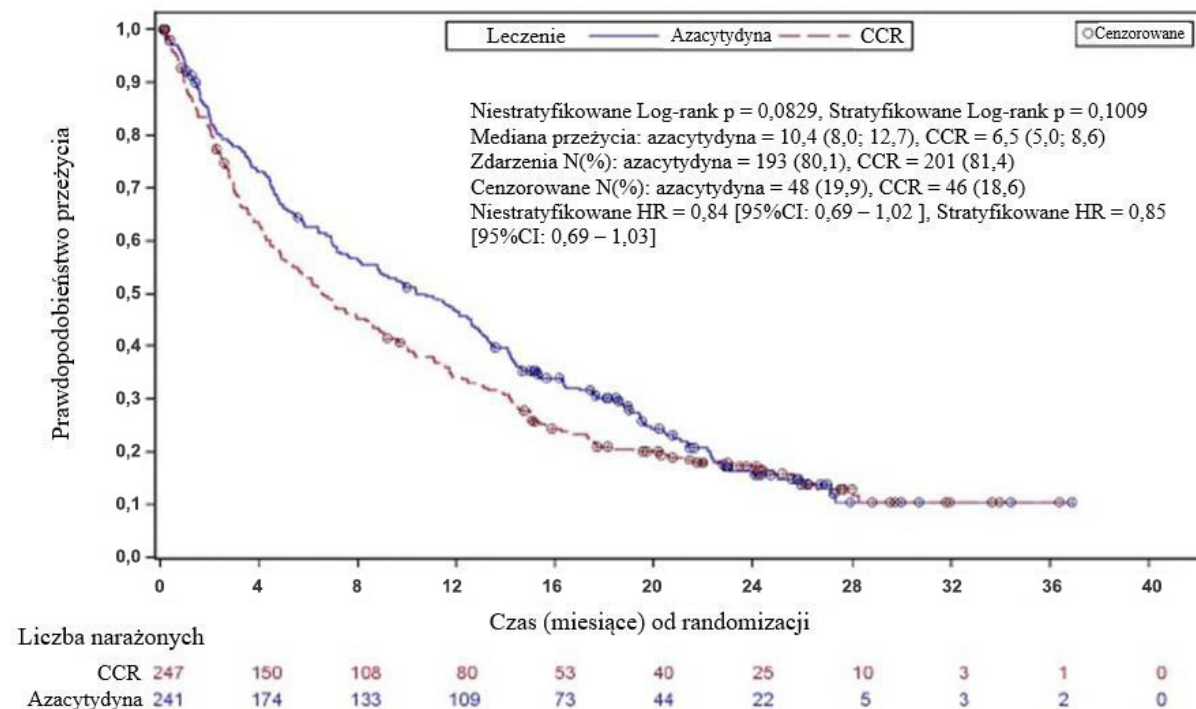
Przedstawione poniżej wyniki dotyczą populacji ITT badania AZA-AML-001 (zatwierdzone wskazania znajdują się w punkcie 4.1).

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania azacytydyny oceniono w międzynarodowym, wielośrodkowym, kontrolowanym, otwartym badaniu klinicznym fazy 3. z grupami równoległymi, w grupie pacjentów w wieku 65 lat i starszych z noworozpoznaną pierwotną lub wtórną AML z > 30% blastów w szpiku zgodnie z klasyfikacją WHO, niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Azacytydynę z BSC ( $n=241$ ) porównywano z CCR. CCR zawierającego tylko BSC ( $n=45$ ), z cytarabiną w małych dawkach z BSC ( $n=158$ ) lub ze standardową intensywną chemioterapią złożoną z cytarabiny i antracykliny oraz BSC ( $n=44$ ). Przed randomizacją pacjenci byli wstępnie przydzielani przez lekarza prowadzącego do jednej z 3 metod CCR. Pacjenci, którzy nie zostali przydzieleni losowo do grupy otrzymującej azacytydynę, otrzymywali leczenie wstępnie wybrane przez lekarza prowadzącego. Wśród kryteriów włączenia były wymagania, by stan pacjentów wg ECOG był w zakresie 0-2 oraz aby ryzyko wynikające z nieprawidłowości cytogenetycznych było umiarkowane lub duże. Pierwszorzędowym parametrem końcowym badania była przeżywalność ogółem.

Azacytydyna była podawana podskórną w dawce  $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  na dobę przez 7 dni, po czym następował okres odpoczynku trwający 21 dni (28-dniowy cykl leczenia), przez medianę 6 cykli (zakres 1-28), u pacjentów z grupy wyłącznie BSC medianę 3 cykli (zakres 1-20), u pacjentów otrzymujących cytarabinę w małych dawkach medianę 4 cykli (zakres 1-25) oraz u pacjentów otrzymujących standardową intensywną chemioterapię medianę 2 cykli (zakres 1-3, cykl indukcyjny plus 1 lub 2 cykle konsolidacyjne).

Indywidualne parametry początkowe były porównywalne między grupą otrzymującą azacytydynę a grupami otrzymującymi CCR. Mediana wieku pacjentów wynosiła 75,0 lat (zakres 64 do 91 lat), 75,2% było rasy kaukaskiej, 59,0% stanowili mężczyźni. Na początku badania, u 60,7% pacjentów stwierdzono bliżej nieokreśloną AML, u 32,4% AML ze zmianami mielodysplastycznymi, u 4,1% nowotwory szpiku związane z leczeniem, natomiast u 2,9% AML z nawracającymi nieprawidłowościami genetycznymi, zgodnie z klasyfikacją WHO.

W analizie ITT 488 pacjentów (241 otrzymujących azacytydynę oraz 247 otrzymujących CCR) leczenie azacytydyną było związane z medianą przeżywalności wynoszącą 10,4 miesiąca w porównaniu z 6,5 miesiąca u pacjentów otrzymujących CCR, czyli różnica wynosiła 3,8 miesiąca, z wartością p wynoszącą 0,1009 w stratyfikowanym teście log-rank (dwustronnie). Współczynnik ryzyka dla efektu leczenia wynosił 0,85 (95% CI: 0,69; 1,03). Wskaźnik rocznego przeżycia wynosił 46,5% dla pacjentów otrzymujących azacytydynę wobec 34,3% dla pacjentów otrzymujących CCR.



Model hazardu proporcjonalnego Cox'a adjustowany dla predefiniowanych na wejściu czynników prognostycznych określił wskaźnik ryzyka dla azacytydyny wobec CCR na poziomie 0,80 (95% CI: 0,66; 0,99; p=0,0355).

Ponadto, pomimo tego, że badanie nie wykazało statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupą azacytydyny a wybranymi wstępnie grupami CCR, czas przeżycia pacjentów leczonych azacytydyną był dłuższy w porównaniu do wariantów CCR, wyłącznie BSC, cytarabiny w małych dawkach z BSC oraz porównywalny do standardowej, intensywnej chemioterapii z BSC.

We wszystkich określonych przed rozpoczęciem badania podgrupach [(wiek < 75 lat oraz ≥ 75 lat), płeć, rasa, wynik w skali ECOG (0, 1 lub 2), wyjściowe ryzyko cytogenetyczne (umiarkowane lub duże), region geograficzny, klasyfikacja AML wg WHO (w tym AML ze zmianami mielodysplastycznymi), początkowa liczba białych krwinek ( $\leq 5 \times 10^9/l$  lub  $> 5 \times 10^9/l$ ), początkowy odsetek blastów w szpiku ( $\leq 50\%$  lub  $> 50\%$ ) i MDS w wywiadzie] obserwowano tendencję do większej korzyści w odniesieniu do przeżywalności ogółem w grupie otrzymującej azacytydynę. W kilku predefiniowanych grupach współczynnik ryzyka przeżywalności ogółem osiągnął wartość istotną statystycznie, w tym u pacjentów z dużym ryzykiem cytogenetycznym, pacjentów z AML ze zmianami mielodysplastycznymi, pacjentów w wieku < 75 lat, u kobiet oraz u pacjentów rasy białej.

Odpowiedzi hematologiczna oraz cytogenetyczna były podobnie oceniane przez badacza oraz IRC. Współczynnik odpowiedzi ogółem (remisja całkowita [CR] i remisja całkowita z niepełną regeneracją morfologii krwi [CRi]) określony przez IRC wynosił 27,8% w grupie otrzymującej azacytydynę oraz 25,1% w złożonej grupie CCR ( $p = 0,5384$ ). U pacjentów, którzy osiągnęli CR lub CRi, mediana trwania remisji wynosiła 10,4 miesiąca (95% CI = 7,2; 15,2) u pacjentów otrzymujących azacytydynę oraz 12,3 miesiąca (95% CI = 9,0; 17,0) u pacjentów otrzymujących CCR. Korzyści odnośnie czasu przeżycia wykazano również u pacjentów, którzy nie uzyskali całkowitej odpowiedzi po leczeniu azacytydyną w porównaniu do CCR.

Leczenie azacytydyną wpływało na poprawę wyników morfologii krwi obwodowej oraz prowadziło do zmniejszenia potrzeby przetoczeń czerwonych krwinek i płytek krwi. Pacjenta określano jako zależnego od przetoczeń czerwonych krwinek lub płytek krwi na początku badania, jeśli podlegał on jednemu przetoczeniu lub więcej przetoczeniom czerwonych krwinek lub płytek krwi w ciągu 56 dni (8 tygodni) przed randomizacją. Pacjenta określano jako niezależnego od przetoczeń czerwonych krwinek lub płytek krwi w okresie leczenia, jeśli nie przeprowadzono u niego żadnego przetoczenia czerwonych krwinek lub płytek krwi w okresie 56 dni.

Spśród pacjentów w grupie otrzymującej azacytydynę zależnych od przetoczeń czerwonych krwinek na początku badania, 38,5% (95% CI = 31,1; 46,2) uniezależniło się od przetoczeń czerwonych krwinek podczas okresu leczenia, w porównaniu z 27,6% (95% CI = 20,9; 35,1) pacjentów w złożonej grupie CCR. U pacjentów, którzy na początku badania byli zależni od przetoczeń czerwonych krwinek i uniezależnili się od nich podczas leczenia, mediana czasu trwania niezależności od przetoczeń czerwonych krwinek w grupie stosującej azacytydynę wynosiła 13,9 miesiąca, a nie została osiągnięta w grupie CCR.

Spśród pacjentów w grupie otrzymującej azacytydynę, zależnych od przetoczeń płytek krwi na początku badania, 40,6% (95% CI = 30,9; 50,8) uniezależniło się od przetoczeń płytek krwi w czasie leczenia, w porównaniu z 29,3% (95% CI = 19,7; 40,4) pacjentów w złożonej grupie leczoney CCR. U pacjentów, którzy na początku badania byli zależni od przetoczeń płytek krwi i uniezależnili się od nich podczas leczenia, mediana czasu trwania niezależności od przetoczeń płytek krwi, w grupie otrzymującej azacytydynę wynosiła 10,8 miesiąca oraz 19,2 miesiąca w grupie CCR.

Zależna od zdrowia jakość życia (ang. *Health- Related Quality of Life*, HRQoL) została oceniona za pomocą kwestionariusza *European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-C30). Dane dotyczące HRQoL mogą być analizowane dla części lub całej populacji objętej badaniem. Pomimo ograniczeń analizy, z dostępnych danych wynika, że pacjenci nie doświadczają znaczącego pogorszenia jakości życia podczas leczenia azacytydyną.

#### Dzieci i młodzież

Badanie AZA-JMML-001 było międzynarodowym, wielośrodkowym badaniem fazy II prowadzonym metodą otwartej próby, mającym na celu ocenę farmakokinetyki, farmakodynamiki, bezpieczeństwa stosowania oraz działania azacytydyny przed przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych u dzieci i młodzieży z nowo rozpoznany zaawansowanym MDS albo JMML. Głównym celem badania klinicznego była ocena wpływu azacytydyny na wskaźnik odpowiedzi w Dniu 28. Cyklu 3.

Pacjentów (z MDS,  $n = 10$ ; z JMML,  $n = 18$ ; wiek od trzech miesięcy do 15 lat; 71% płci męskiej) leczono azacytydyną podawaną dożylnie w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. codziennie w Dniach 1.– 7. w cyklach 28-dniowych przez co najmniej trzy cykle, a maksymalnie sześć cykli.

Włączanie pacjentów do grupy badanej z MDS przerwano po włączeniu 10 pacjentów z powodu braku skuteczności; u tych 10 pacjentów nie odnotowano żadnych potwierdzonych odpowiedzi.

Do grupy badanej z JMML włączono 18 pacjentów (13 z mutacjami somatycznymi w genie PTPN11, trzech w genie NRAS i jednego w genie KRAS oraz jednego z rozpoznaniem klinicznym nerwiakowłóknikowatości typu 1 [ang. *Neurofibromatosis Type 1, NF1*]). Szesnastu pacjentów ukończyło trzy cykle leczenia, a pięciu z nich ukończyło sześć cykli leczenia. Łącznie 11 pacjentów z JMML wykazywało odpowiedź kliniczną w Dniu 28. Cyklu 3, a spośród tych 11 uczestników u dziewięciu (50%) potwierdzono odpowiedź kliniczną (trzech uczestników z potwierdzoną remisją całkowitą [ang. *confirmed Complete Remission, cCR*] i sześciu uczestników z potwierdzoną remisją częściową [ang. *confirmed Partial Remission, cPR*]). W kohorcie pacjentów z JMML leczonych azacytydyną u siedmiu (43,8%) pacjentów wystąpiła utrzymująca się odpowiedź w zakresie liczby płytek krwi (liczba  $\geq 100 \times 10^9/l$ ), a siedmiu (43,8%) wymagało przetoczenia krwi podczas przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. U 17 z 18 pacjentów przeprowadzono następnie przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych.

Ze względu na schemat badania klinicznego (niewielka liczba pacjentów i różne czynniki zakłócające) na jego podstawie nie można wnioskować o tym, czy stosowanie azacytydyny przed przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych powoduje poprawę wyników w zakresie przeżycia pacjentów z JMML.

Badanie AZA-AML-004 było wielośrodkiem, prowadzonym metodą otwartej próby badaniem fazy 2 oceniającym bezpieczeństwo stosowania, farmakodynamikę i skuteczność azacytydyny w porównaniu z brakiem leczenia przeciwnowotworowego u dzieci i młodych osób dorosłych z nawrotem molekularnym AML po CR1.

Siedmiu pacjentom (mediana wieku 6,7 lat [zakres 2–12 lat]; 71,4% płci męskiej) podawano azacytydynę dożylnie w dawce  $100 \text{ mg/m}^2$  raz na dobę w Dniach 1–7 każdego 28-dniowego cyklu przez maksymalnie trzy cykle.

U pięciu pacjentów przeprowadzono ocenę w celu wykrycia minimalnej choroby resztkowej w dniu 84.; u czterech pacjentów wystąpiła stabilizacja molekularna ( $n = 3$ ) albo poprawa molekularna ( $n = 1$ ), a u jednego pacjenta wystąpił nawrót kliniczny. Sześciu z siedmiu pacjentów (90% [95% CI = 0,4, 1,0]) leczonych azacytydyną poddano przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *Haematopoietic Stem Cell Transplantation, HSCT*).

Z powodu małej liczebności próby nie można określić skuteczności azacytydyny w leczeniu AML u dzieci i młodzieży.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa znajdują się w punkcie 4.8.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Azacytydyna była szybko wchłaniana po pojedynczym podaniu podskórnym dawki  $75 \text{ mg/m}^2$  pc. z maksymalnymi stężeniami w osoczu wynoszącymi  $750 \pm 403 \text{ ng/ml}$  występującymi 0,5 h po podaniu dawki (pierwszy punkt pobierania próbek). Bezwzględna dostępność biologiczna azacytydyny po podaniu podskórnym względem podania dożylnego (pojedyncze dawki  $75 \text{ mg/m}^2$  pc.) wynosiła około 89% w oparciu o pole pod krzywą (ang. *area under the curve, AUC*).

Pole powierzchni pod krzywą oraz maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{\text{max}}$ ) po podaniu podskórnym azacytydyny były w przybliżeniu proporcjonalne w zakresie dawek od 25 do  $100 \text{ mg/m}^2$  pc.

### Dystrybucja

Po dożylnym podaniu dawki średnia objętość dystrybucji wynosiła  $76 \pm 26 \text{ l}$ , a klirens układowy wynosił  $147 \pm 47 \text{ l/h}$ .



### Metabolizm

W oparciu o dane z badań *in vitro*, nie wydaje się, by w metabolizmie azacytydyny uczestniczyły izoenzymy cytochromu P450 (CYP), UDP-glukuronozylotransferazy (UGT), sulfotransferazy (SULT) ani transferazy glutationowe (GST).

Azacytydyna ulega spontanicznej hydrolizie oraz deaminacji z udziałem deaminazy cytydynowej. W ludzkich frakcjach wątrobowych S9, tworzenie metabolitów było niezależne od NADPH, co wskazuje, że w metabolizmie azacytydyny nie uczestniczą izoenzymy cytochromu P450. Badanie *in vitro* azacytydyny z hodowlami ludzkich hepatocytów wskazało, że przy stężeniach od 1,0  $\mu\text{M}$  do 100  $\mu\text{M}$  (tzn. do około 30-krotnie większych niż stężenia osiągnęte klinicznie), azacytydyna nie indukuje CYP 1A2, 2C19 ani 3A4 lub 3A5. W badaniach mających na celu ocenę hamowania szeregu izoenzymów P450 (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4) azacytydyna w stężeniu do 100  $\mu\text{M}$  nie powodowała hamowania. Dlatego indukcja lub hamowanie enzymu CYP przez azacytydynę w stężeniach klinicznie osiągalnych w osoczu jest mało prawdopodobne.

### Eliminacja

Azacytydyna jest szybko usuwana z osocza ze średnim czasem półtrwania eliminacji ( $t_{1/2}$ ) po podaniu podskórnym wynoszącym  $41 \pm 8$  minut. Po podskórnym podawaniu azacytydyny w dawce 75  $\text{mg}/\text{m}^2$  pc. raz na dobę przez 7 dni nie występuje kumulacja. Wydalanie z moczem jest główną drogą eliminacji azacytydyny i (lub) jej metabolitów. Po podaniu dożylnym i podskórnym  $^{14}\text{C}$ -azacytydyny, odpowiednio 85 i 50% podanej radioaktywności było wykrywane w moczu, podczas gdy < 1% było wykrywane w kale.

### Szczególne grupy pacjentów

Nie badano formalnie wpływu niewydolności wątroby (patrz punkt 4.2), płci, wieku ani rasy na farmakokinetykę azacytydyny.

### Dzieci i młodzież

W badaniu AZA-JMML-001 przeprowadzono analizę farmakokinetyczną u 10 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży z MDS i 18 z JMML w Dniu 7. Cyklu 1 (patrz punkt 5.1). Mediana (przedział) wieku pacjentów z MDS wynosiła 13,3 (1,9–15) roku, a pacjentów z JMML – 2,1 (0,2–6,9) roku.

Po podaniu dożylnym w dawce 75  $\text{mg}/\text{m}^2$  pc. azacytydyna osiągała wartość  $C_{\text{max}}$  szybko, w ciągu 0,083 godziny, zarówno w populacji z MDS, jak i w populacji z JMML. Średnia geometryczna  $C_{\text{max}}$  u pacjentów z MDS i JMML wynosiła odpowiednio 1797,5 i 1066,3  $\text{ng}/\text{ml}$ , a średnia geometryczna  $\text{AUC}_{0-\infty}$  wynosiła odpowiednio 606,9 i 240,2  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ . Średnia geometryczna objętości dystrybucji u uczestników z MDS i JMML wynosiła odpowiednio 103,9 i 61,1 l. Wydaje się, że całkowita ekspozycja osocza na azacytydynę była wyższa u uczestników z MDS, jednak w przypadku zarówno wartości  $\text{AUC}$ , jak i  $C_{\text{max}}$  stwierdzono umiarkowaną do wysokiej zmienność między pacjentami.

Średnia geometryczna  $t_{1/2}$  w przypadku MDS i JMML wynosiła odpowiednio 0,4 i 0,3 godziny, a średnia geometryczna klirensu wynosiła odpowiednio 166,4 i 148,3 l/h.

Dane farmakokinetyczne pochodzące z badania AZA-JMML-001 połączono i porównano z danymi farmakokinetycznymi pochodzącymi od sześciu uczestników dorosłych z MDS, którym podawano azacytydynę dożylnie w dawce 75  $\text{mg}/\text{m}^2$  pc. w ramach badania AZA-2002-BA-002. Średnie wartości  $C_{\text{max}}$  i  $\text{AUC}_{0-t}$  azacytydyny u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży po podaniu dożylnym były podobne (odpowiednio 2750  $\text{ng}/\text{ml}$  wobec 2841  $\text{ng}/\text{ml}$  oraz 1025  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$  wobec 882,1  $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ).

W badaniu AZA-AML-004 przeprowadzono analizę farmakokinetyczną u sześciu z siedmiu pacjentów z populacji dzieci i młodzieży, u których uzyskano przynajmniej jedną mierzalną wartość stężenia leku po podaniu dawki na potrzeby badań farmakokinetycznych (patrz punkt 5.1). Mediana wieku (zakres) pacjentów z AML wynosiła 6,7 (2–12) lat.

Po podaniu dawek wielokrotnych 100  $\text{mg}/\text{m}^2$  średnie geometryczne dla wartości  $C_{\text{max}}$  i  $\text{AUC}_{0-\text{tau}}$  w dniu

7. Cyklu 1. wyniosły odpowiednio 1557 ng/ml i 899,6 ng h/ml, z obserwowaną dużą zmiennością międzypersonalną (CV% odpowiednio 201,6% i 87,8%). Azacytydyna szybko osiągnęła wartość  $C_{max}$ , z medianą czasu wynoszącą 0,090 godzin po podaniu dożylnym, a wartość spadała przy średniej geometrycznej  $t_{1/2}$  wynoszącej 0,380 godzin. Średnia geometryczna klirensu i objętości dystrybucji wyniosła odpowiednio 127,2 l/h i 70,2 l.

Ekspozycja farmakokinetyczna (na azacytydynę) obserwowana u dzieci z nawrotem molekularnym AML po CR1 była porównywalna z ekspozycją na podstawie danych zbiorczych uzyskanych od 10 dzieci z MDS i 18 dzieci z JMML oraz porównywalna z ekspozycją na azacytydynę u osób dorosłych z MDS.

#### Zaburzenia czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek nie ma istotnego wpływu na ekspozycję na azacytydynę po pojedynczym ani wielokrotnym podaniu podskórnym. Po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 75 mg/m<sup>2</sup> pc., średnie wartości ekspozycji (AUC oraz  $C_{max}$ ) u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi oraz ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zwiększyły się o odpowiednio 11-21%, 15-27% oraz 41-66%, w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednakże ekspozycja mieściła się w zakresie wartości obserwowanych u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Azacytydyna może być podawana pacjentom z zaburzeniami czynności nerek bez początkowego dostosowania dawki, pod warunkiem, że pacjenci są monitorowani w celu wykrycia toksyczności, ponieważ azacytydyna i (lub) jej metabolity są wydalane głównie przez nerki.

#### Farmakogenomika

Nie badano formalnie wpływu znanych polimorfizmów deaminazy cytydynowej na metabolizm azacytydyny.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Azacytydyna indukuje mutacje genów i aberracje chromosomowe w układach komórkowych *in vitro* bakterii i ssaków. Potencjalne działanie rakotwórcze było oceniane na myszach i szczurach. Azacytydyna wywoływała powstawanie nowotworów układu krwiotwórczego u samic myszy po podawaniu dootrzewnowym 3 razy na tydzień przez 52 tygodnie. U myszy, którym podawano azacytydynę dootrzewnowo przez 50 tygodni obserwowano zwiększoną częstość występowania guzów w układzie chłonno-siateczkowym, płucach, sutkach i skórze. Badanie zdolności rakotwórczej na szczurach wykazało zwiększoną częstość występowania guzów jądra.

Badania wczesnej embriotoksyczności wykazały częstość występowania wewnątrzmacicznej śmierci płodu wynoszącą 44% (zwiększona resorpcja) po pojedynczym wstrzyknięciu dootrzewnowym azacytydyny podczas organogenezy. U myszy, którym podano azacytydynę podczas lub przed zamknięciem podniebienia twardego wykryto nieprawidłowości rozwojowe w mózgu. U szczurów azacytydyna nie powodowała działań niepożądanych, gdy była podawana przed implantacją, ale była wyraźnie embriotoksyczna, gdy była podawana podczas organogenezy. Nieprawidłowości płodu podczas organogenezy u szczurów to: nieprawidłowości OUN (egzencefalia/ przepuklina mózgowa), anomalie kończyn (mikromelia, stopa zdeformowana, syndaktylia, oligodaktylia) i inne (mikroftalmia, mikrognatia, wytrzewienie, obrzęk i nieprawidłowości dotyczące żeber).

Podanie azacytydyny samcom myszy przed kopulacją z samicami myszy nienarażonymi na działanie azacytydyny prowadziło do zmniejszonej płodności i utraty potomstwa podczas późniejszego rozwoju płodowego i pourodzeniowego. Podanie azacytydyny samcom szczurów prowadziło do utraty masy jąder i jądra, zmniejszonej liczby plemników, obniżonego współczynnika ciąży, zwiększenia liczby płodów nieprawidłowych i zwiększonej liczby straconych płodów przez pokryte samice (patrz punkt 4.6).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Mannitol.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie należy mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

#### Nieotwarta fiolka z proszkiem

3 lata.

#### Po przygotowaniu

Jeśli zawiesina produktu leczniczego Azacitidine Pharmascience została przygotowana z wykorzystaniem nieschłodzonej wody do wstrzykiwań, wykazano, że produkt zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną w temperaturze 25°C przez 45 minut oraz w temperaturze od 2°C do 8°C przez 8 godzin.

Okres trwałości przygotowanego produktu leczniczego można przedłużyć, zawieszając go w schłodzonej (od 2°C do 8°C) wodzie do wstrzykiwań. Jeśli zawiesina leku Azacitidine Pharmascience została przygotowana z wykorzystaniem schłodzonej (od 2°C – 8°C) wody do wstrzykiwań, wykazano, że zachowuje ona stabilność chemiczną i fizyczną w temperaturze od 2°C do 8°C przez 32 godziny.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany produkt należy zastosować natychmiast. Jeśli nie zostanie podany natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada personel medyczny i nie mogą one przekraczać 8 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C po przygotowaniu z wykorzystaniem wody do wstrzykiwań, która nie była schłodzona lub nie dłużej niż 32 godziny po przygotowaniu w schłodzonej (od 2°C do 8°C) wodzie do wstrzykiwań.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

#### Nieotwarte fiołki

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

#### Przygotowana zawiesina

Warunki przechowywania produktu leczniczego po przygotowaniu, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I zamknięta korkiem z gumy bromobutyłowej powlekanym ETFE (wierzch korka powlekany dodatkowo polimeryzowanym silikonem RB2-40) i aluminiowym uszczelnieniem (białym dla 100 mg i pomarańczowym dla 150 mg).

#### Wielkości opakowań

1 fiolka zawierająca 100 mg azacytydyny.

1 fiolka zawierająca 150 mg azacytydyny.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

### Zalecenia dotyczące bezpiecznego postępowania

Azacidine Pharmascience jest cytotoksycznym produktem leczniczym i tak, jak z innymi potencjalnie toksycznymi związkami, należy zachować ostrożność podczas sporządzania i obchodzenia się z zawiesiną azacytydyny. Należy stosować się do procedur właściwego obchodzenia się i usuwania produktów leczniczych przeciwnowotworowych.

W przypadku styczności przygotowanej azacytydyny ze skórą, należy ją natychmiast dokładnie przemyć wodą z mydłem. W razie kontaktu z błonami śluzowymi, należy je dokładnie przemyć wodą.

Personel - kobiety w ciąży nie powinny dotykać tego produktu leczniczego.

### Procedura przygotowania

Produkt Azacidine Pharmascience powinien zostać przygotowany z wykorzystaniem wody do wstrzykiwań. Okres ważności przygotowanego produktu leczniczego może zostać wydłużony poprzez zawieszenie substancji w schłodzonej (od 2°C do 8°C) wodzie do wstrzykiwań. Szczegóły dotyczące przechowywania przygotowanego produktu zostały podane poniżej.

1. Należy zaopatrzyć się w następujące produkty:  
fiolka(-i) azacytydyny, fiolka(-i) wody do wstrzykiwań, niejałowe rękawice chirurgiczne, waciki nasączone alkoholem, strzykawka(-i) do wstrzykiwań z igłą(-ami).
2. Do strzykawki należy pobrać odpowiednią objętość wody do wstrzykiwań (patrz tabela poniżej), upewniając się, że powietrze ze strzykawki zostało usunięte.

Fiolka zawierająca	Objętość wody do wstrzykiwań	Końcowe stężenie
100 mg	4 ml	25 mg/ml
150 mg	6 ml	25 mg/ml

3. Wprowadzić igłę strzykawki zawierającej wodę do wstrzykiwań przez gumowy korek fiolki z azacytydyną i następnie powoli wstrzyknąć wodę do wstrzykiwań do fiolki.
4. Po wyjęciu strzykawki i igły energicznie wstrząsać fiolką aż do uzyskania jednorodnej, mętnej zawiesiny. Po przygotowaniu każdy ml zawiesiny zawiera 25 mg azacytydyny. Przygotowany produkt jest jednorodną, mętną zawiesiną bez aglomeratów. Należy odrzucić zawiesinę, jeśli zawiera duże cząstki lub aglomeraty. Nie należy filtrować przygotowanej zawiesiny, ponieważ może to prowadzić do usunięcia substancji czynnej. Należy pamiętać, że w niektórych nasadkach, nakłuwaczach oraz systemach zamkniętych znajdują się filtry. W związku z tym, takie elementy nie powinny być wykorzystywane do podawania produktu leczniczego po jego przygotowaniu.
5. Oczyszczyć gumowy korek i wprowadzić do fiolki nową igłę ze strzykawką. Następnie obrócić fiolkę do góry dnem, upewniając się, że końcówka igły znajduje się poniżej poziomu płynu. Następnie należy odciągnąć tłok, aby pobrać odpowiednią ilość zawiesiny produktu leczniczego, aby zapewnić właściwą dawkę. Upewnić się, że powietrze ze strzykawki zostało usunięte. Następnie wyciągnąć igłę ze strzykawką z fiolki i wyrzucić igłę.
6. Świeżą igłę do wstrzyknięć podskórnych (zalecana 25 G) mocno nałożyć na strzykawkę. Nie należy przemywać igły przed wstrzyknięciem, aby zmniejszyć częstość występowania lokalnych odczynów w miejscu podania.
7. Jeśli potrzebna jest więcej niż 1 fiolka, powtórzyć wszystkie powyższe kroki w celu przygotowania zawiesiny. Ze względu na retencję w fiolce i w igle pobranie całej objętości zawiesiny z fiolki może nie być możliwe.
8. Zawartość strzykawki z dawką produktu leczniczego musi zostać ponownie zawieszona tuż przed podaniem. Temperatura zawiesiny w momencie wstrzyknięcia powinna wynosić od 20°C do 25°C. Jeżeli minęło więcej niż 30 minut, zawiesinę należy usunąć zgodnie z odpowiednimi

lokalnymi przepisami i przygotować nową dawkę. W celu ponownego uzyskania odpowiedniej zawiesiny, należy energicznie przetaczać strzykawkę między dłońmi, aż do uzyskania jednorodnej zawiesiny. Należy odrzucić zawiesinę, jeśli zawiera duże cząstki lub aglomeraty.

#### Obliczanie dawki indywidualnej

Całkowitą dawkę można obliczyć na podstawie powierzchni ciała (pc.) w następujący sposób:

$$\text{Dawka całkowita} = \text{Dawka (mg/m}^2\text{)} \times \text{pc. (m}^2\text{)}$$

Poniższa tabela stanowi jedynie przykład, jak oblicza się indywidualne dawki azacytydyny w oparciu o średnią wartość pc. wynoszącą 1,8 m<sup>2</sup>.

Dawka mg/m <sup>2</sup> (% zalecanej dawki początkowej)	Całkowita dawka w oparciu o wartość pc. 1,8 m <sup>2</sup>	Liczba potrzebnych fiolek		Potrzebna całkowita objętość przygotowanej zawiesiny
		Fiolka 100 ml	Fiolka 150 ml	
75 mg/m <sup>2</sup> (100%)	135 mg	2 fiolki	1 fiolka	5,4 ml
37,5 mg/m <sup>2</sup> (50%)	67,5 mg	1 fiolka	1 fiolka	2,7 ml
25 mg/m <sup>2</sup> (33%)	45 mg	1 fiolka	1 fiolka	1,8 ml

#### Sposób podawania

Nie należy filtrować zawiesiny po przygotowaniu.

Przygotowaną zawiesinę produktu Azacitidine Pharmascience należy wstrzyknąć podskórnie (wprowadzić igłę pod kątem 45 - 90°) stosując igłę 25 G w ramię, udo lub brzuch.

**Dawki większe niż 4 ml należy wstrzykiwać w dwa różne miejsca.**

Należy zmieniać miejsca wstrzyknięcia. Kolejne wstrzyknięcia należy podawać przynajmniej 2,5 cm od poprzedniego miejsca i nigdy nie wstrzykiwać w miejsca drażliwe, zasiniaczone, zaczerwienione lub stwardniałe.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pharmascience International Ltd.  
Lampousas 1  
1095 Nikozja  
Cypr

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

26340

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2021-03-31

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Data zatwierdzenia częściowej zmiany tekstu: 2023-12-08