

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Азациитидин Kabi 25 mg/ml прах за инжекционна суспензия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 100 mg азациитидин (*azacitidine*). След реконституиране 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 до почти бял прах или компактна маса.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Азациитидин Kabi е показан за лечението на възрастни пациенти, които не са подходящи за трансплантация на хемопоеични стволови клетки (*Haematopoietic stem cell transplantation, HSCT*), с:

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с азациитидин 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

Препоръчителната начална доза за първия цикъл на лечение за всички пациенти, независимо от изходните стойности на лабораторните хематологични показатели, е 75 mg/m² телесна повърхност, инжектирани подкожно всеки ден в продължение на 7 дни, последвани от период на почивка с продължителност 21 дни (28-дневен цикъл на лечение).

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

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

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

Лабораторни тестове

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

Коригиране на дозата поради хематологична токсичност

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

Възстановяването се дефинира като увеличаване на клетъчната(-ите) 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 (WBC) $\geq 3,0 \times 10^9/l$ и АБН $\geq 1,5 \times 10^9/l$ и тромбоцити $\geq 75,0 \times 10^9/l$) преди първото лечение

Ако след лечение с азациитидин 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 цикъл		Доза 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 (WBC) $< 3,0 \times 10^9/l$ или АБН $< 1,5 \times 10^9/l$, или тромбоцити $< 75,0 \times 10^9/l$) преди първото лечение

Ако след лечението с азациитидин спадът на броя на левкоцитите или АБН, или тромбоцитите в сравнение с преди лечението е $\leq 50\%$, или по-голям от 50%, но с подобрение на показателите за диференциране, на която и да е клетъчна линия, следващият цикъл не трябва да се отлага и дозата не трябва да се коригира.

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

лечението трябва да се отложи и дозата да се намали съгласно следващата таблица:

Клетъчно съдържание на костния мозък	Доза за следващия цикъл, ако не е постигнато възстановяване в рамките на 14 дни (%)	
	Възстановяване* $\leq$ 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

Азациитидин може да се прилага на пациенти с бъбречно увреждане без първоначално коригиране на дозата (вижте точка 5.2). Ако настъпи необясним спад на нивото на серумния бикарбонат под 20 mmol/l, дозата трябва да бъде намалена с 50% при следващия цикъл. Ако настъпят необясними повишавания на серумния креатинин или уреиния азот в кръвта (*Blood Urea Nitrogen, BUN*) до ≥ 2 -пъти над изходните стойности и над горната граница на нормата (*Upper Limit of Normal, ULN*), следващият цикъл трябва да бъде отложен до връщането им до нормалните или изходните им нива и дозата трябва да бъде намалена с 50% при следващия цикъл на лечение (вижте точка 4.4).

Пациенти с чернодробно увреждане

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

Педиатрична популация

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

Начин на приложение

Реконституираният Азациитидин Kabi 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 реконституиране суспензията не трябва да се филтрува. За указания относно реконституирането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

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

Напреднали злокачествени тумори на черния дроб (вижте точка 4.4).

Кърмене (вижте точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хематологична токсичност

Лечението с азацитидин е свързано с анемия, неутропения и тромбоцитопения, особено през първите 2 цикъла (вижте 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 препоръчителната 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 (вижте точка 4.2). Пациентите трябва да бъдат посъветвани незабавно да съобщават за фебрилни пристъпи. Също така е препоръчително пациентите и лекарите да наблюдават за признаци и симптоми на кървене.

Чернодробно увреждане

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

Бъбречно увреждане

Има съобщения за засягане на бъбречната функция, вариращи от повишен серумен креатинин до бъбречна недостатъчност и смърт, при пациенти, лекувани с интравенозен азацитидин в комбинация с други химиотерапевтични средства. Допълнително, при 5 пациенти с хронична миелоидна левкемия (*Chronic Myelogenous Leukemia*, CML), лекувани с азацитидин 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 BUN, дозата трябва да бъде намалена или прилагането ѝ да се отложи (вижте точка 4.2).

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

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

Лабораторни тестове

Преди започване на терапията и преди всеки лечебен цикъл трябва да се определят функционалните чернодробни показатели, серумният креатинин и серумният 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, (вижте 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 азацитидин при такива пациенти не са определени.

Последните данни от клинично проучване при пациенти с известна анамнеза за сърдечно-съдово или белодробно заболяване показват значимо повишена честота на сърдечни събития с азацитидин (вижте точка 4.8). Затова се препоръчва да се подхожда предпазливо, когато се предписва азацитидин 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 азацитидин. Терапията с азацитидин трябва да се прекрати при пациенти, които развият некротизиращ фасциит и незабавно трябва да се започне съответното лечение.

Синдром на туморен разпад

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

Синдром на диференциация

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

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

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал / Контрацепция при мъже и жени

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

Бременност

Липсват достатъчно данни от употребата на азацитидин при бременни жени. Проучванията при мишки показват репродуктивна токсичност (вижте 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 (вижте 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. Съобщава се за умора при употреба 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 MDS, CMML и AML (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 2 003 CL 001), включват фебрилна неутропения (8,0%) и анемия (2,3%), които също така са съобщени в подкрепящите проучвания (CALGB 9 221 и CALGB 8 921). 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 събития (60,6%), включващи гадене, повръщане (обикновено 1-ва–2-ра степен) или реакции на мястото на инжектиране (77,1%; обикновено 1-ва–2-ра степен).

Възрастна популация на възраст 65 или повече години с AML с > 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%), неутропеничен сепсис (3,0%), инфекция на пикочните пътища (3,0%), тромбоцитопения (2,5%), неутропения (2,1%), целулит (2,1%), замаяност (2,1%) и диспнея (2,1%). Най-често съобщаваните ($\geq 30\%$) нежелани реакции при лечението с азациитидин са стомашно-чревни събития, включително запек (41,9%), гадене (39,8%) и диария (36,9%; обикновено степен 1-2), общи нарушения и ефекти на мястото на приложение, включващи пирексия (37,7%; обикновено степен 1-2) и хематологични събития, включващи фебрилна неутропения (32,2%) и неутропения (30,1%; обикновено степен 3-4).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

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

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

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

Системо- органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации	Пневмония* (включително бактериална, вирусна и гъбична), Назофарингит	Сепсис* (включително бактериален, вирусен и гъбичен), Неутропеничен сепсис*, Инфекция на дихателните пътища (включва горните пътища и bronхит), Инфекция на пикочните пътища, Целулит, Дивертикулит, Гъбична инфекция на устната кухина, Синузит, Фарингит, Ринит, Херпес симплекс, Кожна инфекция			Некротизиращ фасциит*
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)					Синдром на диференциация ^{*,a}

Системо- органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Фебрилна неутропения*, Неутропения, Левкопения, Тромбоцитопе- ния, Анемия	Панцитопения*, Костномозъчна недостатъчност			
Нарушения на имунната система			Реакции на свръхчувстви- телност		
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия, Понижен апетит, Хипокалиемия	Дехидратация		Синдром на туморен разпад	
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, гърдни и медиастинални нарушения	Диспнея, Епистаксис	Плеврална ефузия, Диспнея при усилие, Фаринго- ларингиална болка		Интерстициал- на белодробна болест	
Стомашно- чревни нарушения	Диария, Повръщане, Запек, Гадене, Коремна болка (включва дискомфорт в горната част на корема)	Стомашно- чревен кръвоизлив* (включва кръвоизлив в устата), Кръвоизлив от хемороиди, Стоматит, Кървене от венците, Диспнея			
Хепатобилиарн и нарушения			Чернодробна недостатъчност *, Прогресираща чернодробна кома		

Системо- органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Петехии, Пруритус (включително генерализиран) Обриви, Екхимози	Пурпура, Алоpecia, Уртикария, Еритема, Макуларен обрив	Остра фебрилна неутрофилна дерматоза, Гангренозна пиодермия		Кожен васкулит
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителнат а тъкан	Артралгия, Мускулно- скелетни болки (включва болка в гърба, костите и в крайниците)	Мускулни спазми, Миалгия			
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Бъбречна недостатъчност* Хематурия, Повишен серумен креатинин	Бъбречна тубуларна ацидоза		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия*, Умора, Астения, Болка в гърдите, Еритем на мястото на инжектиране, Болка на мястото на инжектиране, Реакция на мястото на инжектиране (неопределена)	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 теглото				

* = рядко се съобщават случаи с летален изход

^a = вижте точка 4.4

Описание на подбрани нежелани реакции

Хематологични нежелани реакции

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

Инфекции

Миелосупресията може да доведе до неутропения и повишен риск от инфекции. Има съобщения за сериозни нежелани реакции като сепсис, включително неутропеничен сепсис и пневмония при пациенти, лекувани с азацитидин, някои от които с летален изход. Лечението при инфекциите може да включва прилагане на противомикробни средства плюс

поддържане с растежни фактори (напр. G-CSF) при неутропения.

Кървене

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

Свръхчувствителност

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

Нежелани реакции на кожата и подкожната тъкан

Мнозинството от нежеланите реакции на кожата и подкожната тъкан са били свързани с мястото на инжектиране. В основните проучвания никоя от тези нежелани реакции не е довела до прекратяване на лечението с азацитидин или намаляване на дозата на азацитидин. Мнозинството от нежеланите реакции са се проявили през първите 2 цикъла от лечението и са имали тенденция да намаляват при следващите цикли. Нежеланите реакции на подкожната тъкан като обрив/възпаление/пруритус на мястото на инжектиране, обрив, еритем и кожни поражения може да наложат едновременно лечение с лекарствени продукти като антихистамини, кортикостероиди и нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВС). Трябва да се прави разлика между тези реакции на кожата и инфекциите на меките тъкани, които понякога възникват на мястото на инжектиране. Инфекции на меките тъкани, включително целулит и некротизиращ фасциит, в редки случаи водещи до смърт, се съобщават при азацитидин след пускането на пазара. За клиничното лечение на нежелани реакции свързани с инфекции, (вж. по-горе инфекции).

Стомашно-чревни нежелани реакции

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

Нежелани реакции, засягащи бъбреците

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

Нежелани реакции, засягащи черния дроб

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

Сърдечни събития

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

Популация в старческа възраст

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

Педиатрична популация

В проучването AZA-JMML-001 28 педиатрични пациента (на възраст от 1 месец до преди навършване на 18 години) са били лекувани с азацитидин за MDS (n = 10) или ювенилна миеломоноцитна левкемия (*Juvenile Myelomonocytic Leukaemia*, JMML) (n = 18) (вижте точка

5.1).

Всички 28 пациента 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 пациента (на възраст от 2 до 12 години) са лекувани с азацитидин за AML при молекулярен рецидив след първата пълна ремисия (*Complete Remission*, CR1) (вижте точка 5.1).

Всички 7 пациента са имали поне 1, свързано с лечението нежелано събитие. Най-често съобщаваните нежелани събития са неутропения, гадене, левкопения, тромбоцитопения, диария и повишени нива на аланин аминотрансфераза (ALT). Двама пациенти са имали свързано с лечението нежелано събитие, довело до прекъсване на дозата (фебрилна неутропения, неутропения).

Не са установени нови сигнали във връзка с безопасността при ограничения брой педиатрични пациенти, лекувани с азацитидин в хода на клиничното проучване. Общият профил на безопасност съответства на този при възрастната популация.

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, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Има съобщение за един случай на предозиране с азацитидин в рамките на клиничните проучвания. Пациентът е имал диария, гадене и повръщане след интравенозно прилагане на единична доза от около 290 mg/m², което е почти 4 пъти повече от препоръчителната начална доза.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

Приема се, че азацитидин осъществява антинеопластичните си ефекти чрез различни механизми, включително цитотоксичност върху абнормните хемопоетични клетки в костния мозък и хипометилиране на ДНК. Цитотоксичните ефекти на азацитидин може да са резултат от различни механизми, включително инхибиране на 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

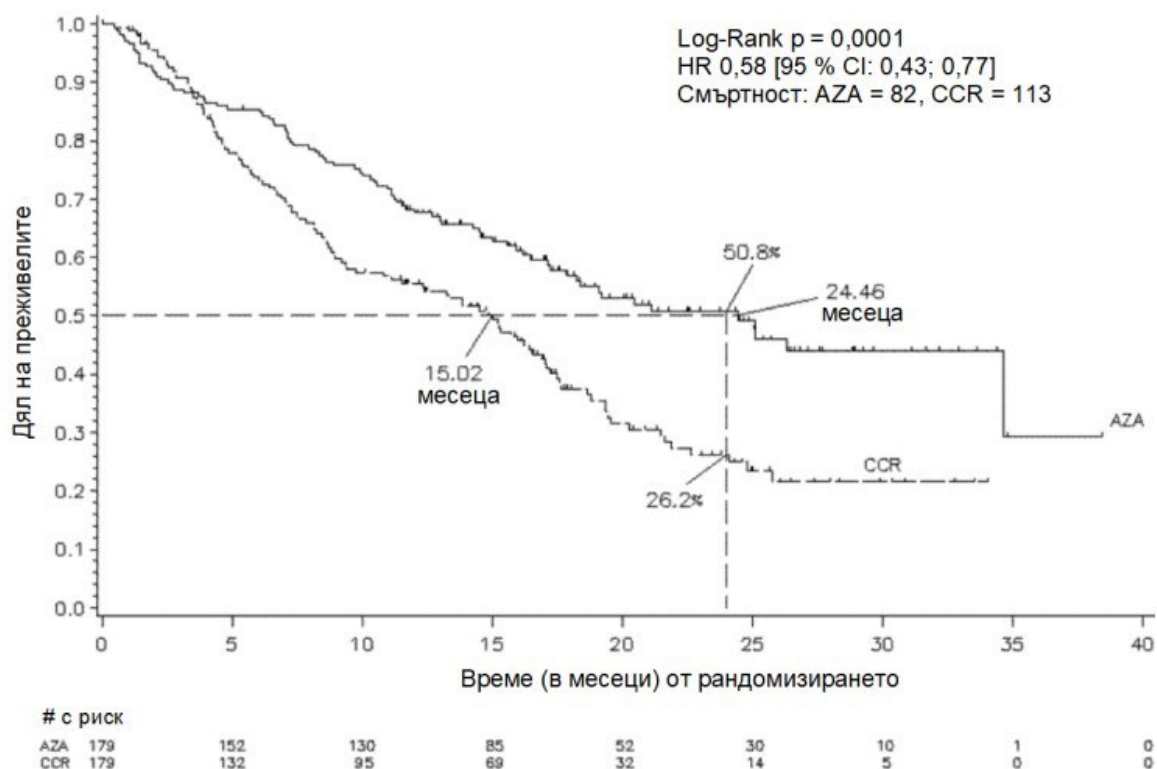
азациитидин в ДНК води до инактивиране на ДНК-метилтрансферазите, водещо до хипометилиране на ДНК. Хипометилирането на ДНК на погрешно метилирани гени, участващи в нормалната регулация на клетъчния цикъл, диференциране и механизми на смърт, може да доведе до повторна експресия на гени и възстановяване на тумор-потискащите функции спрямо туморните клетки. Не е установено относителното значение за клиничния резултат на хипометилирането на ДНК в сравнение с цитотоксичността или другите действия на азациитидин.

Клинична ефикасност и безопасност

Възрастна популация (MDS, CMML и AML [20-30% костномозъчни бласти])

Ефикасността и безопасността на азациитидин са били проучени в едно международно, многоцентрово, контролирано, отворено, рандомизирано, с паралелни групи сравнително проучване от фаза 3 (AZA PH GL 2003 CL 001) при възрастни пациенти с: MDS с междинен-2 и висок риск според Международната прогностична точкова система (*International prognostic scoring system*, IPSS), рефрактерна анемия с излишък на бласти (*refractory anaemia with excess blasts*, RAEB), рефрактерна анемия с излишък на бласти в трансформация (*refractory anaemia with excess blasts in transformation*, RAEB-T) и модифицирана хронична миеломоноцитна левкемия (mCMML) според Френско-американско-британската система за класификация (*French American British*, FAB). Според настоящата класификация на СЗО се приема, че пациентите с RAEB-T (21-30% бласти) са пациенти с AML. Азациитидин плюс най-добри поддържащи грижи (*best supportive care*, BSC) (n = 179) е сравнен с конвенционални терапевтични схеми (*conventional care regimens*, CCR). Конвенционалните терапевтични схеми са включвали само BSC (n = 105), ниска доза цитарабин плюс BSC (n = 49) или стандартна индукционна химиотерапия плюс BSC (n = 25). Преди рандомизирането пациентите са били предварително избрани от техните лекари за една от трите конвенционални терапевтични схеми. Пациентите са получавали тази предварително избрана терапевтична схема, ако не са били рандомизирани да получават азациитидин. Като част от критериите за включване пациентите е трябвало да имат функционално състояние (*performance status*) по Източна обединена онкологична група (*Eastern cooperative oncology group*, ECOG) от 0-2. Пациентите с вторичен MDS са изключени от проучването. Първичната крайна точка на проучването е била общата преживяемост. Азациитидин е прилаган подкожно в доза от 75 mg/m² дневно за 7 дни, последвани от период на почивка с продължителност 21 дни (28-дневен цикъл на лечение) с медиана 9 цикъла (интервал = 1-39) и средно по 10,2 цикъла. В *intent-to-treat* популацията (ИТТ, всички пациенти, независимо дали са приключили проучването) медианата на възрастта е била 69 години (интервал 38 до 88 години).

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



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

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

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

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

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

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

Отговорът е бил оценяван от изследователя или от Независимата надзорна комисия *Independent*

Review Committee, IRC. Общият отговор (пълна ремисия + частична ремисия), определен от изследователя, е бил 29% в групата на лечение с азацитидин и 12% в комбинираната група на лечение с конвенционални терапевтични схеми ($p = 0,0001$). Общият отговор (пълна ремисия + частична ремисия), определен от IRC при проучването AZA PH GL 2003 CL 001, е бил 7% (12/179) в групата на лечение с азацитидин, в сравнение с 1% (2/179) в комбинираната група на лечение с конвенционални терапевтични схеми ($p = 0,0113$). Разликите в оценките на отговора от IRC и изследователя са били резултат от критериите на Международната работна група (*International working group, IWG*), които изискват 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 или повече години с AML с $> 30\%$ костномозъчни бласти
Дадените по-долу резултати представят популацията *intent-to-treat*, проучвана в AZA-AML-001 (вижте точка 4.1 за одобреното показание).

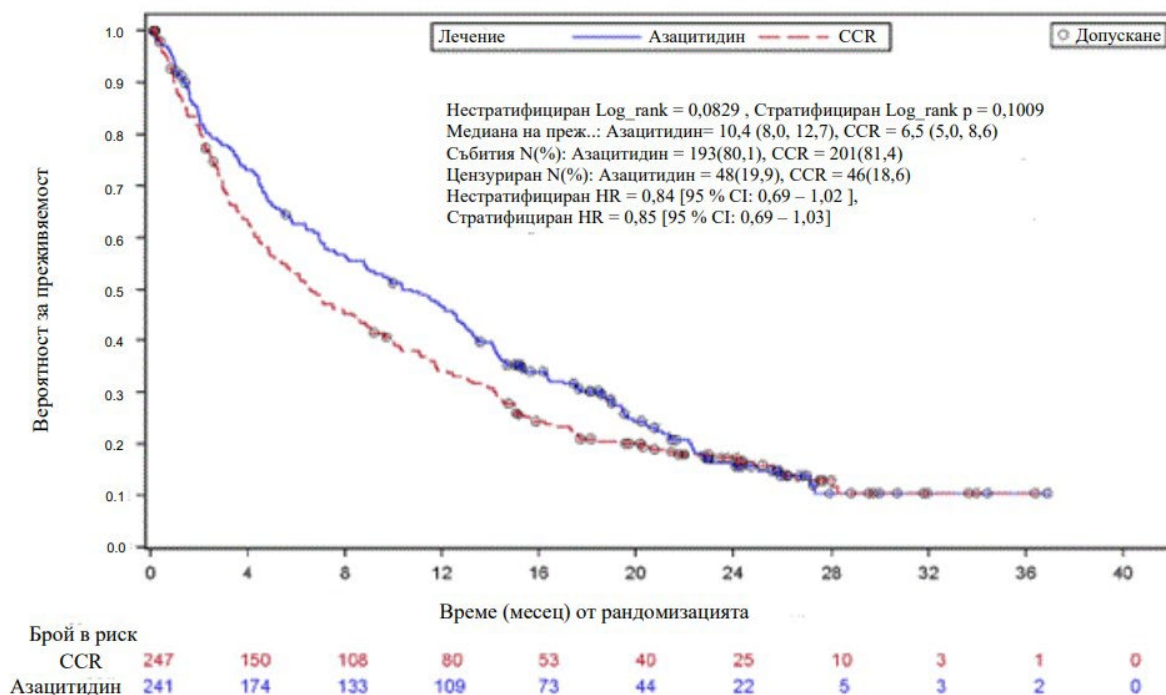
Ефикасността и безопасността на азацитидин са проучени в едно международно, многоцентрово, контролирано, открито, паралелногрупово фаза 3 проучване при пациенти на възраст 65 и повече години с новодиагностицирана *de novo* или вторична AML с $> 30\%$ костномозъчни бласти според класификацията на СЗО, 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 подбраната 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 mg/m^2 дневно за 7 дни, последвани от период на почивка с продължителност 21 дни (28-дневен цикъл на лечение), с медиана 6 цикъла (интервал: 1 до 28), само BSC с медиана 3 цикъла (интервал: 1 до 20), ниска доза цитарабин с медиана 4 цикъла (интервал: 1 до 25) и стандартна интензивна химиотерапия с медиана 2 цикъла (интервал: 1 до 3, индукционен цикъл плюс 1 или 2 консолидационни цикъла).

Отделните изходни параметри са сравними между групите на 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 AML, неспецифицирана по друг начин, 32,4% с AML със свързани с миелодисплазия промени, 4,1% със свързани с терапията миелоидни неоплазми и 2,9% с AML с рекурентни генетични аномалии според класификацията на СЗО.

При ITT анализа на 488 пациента (241 на азацитидин и 247 на конвенционална терапевтична схема), лечението с азацитидин се свързва с медиана на преживяемост 10,4 месеца срещу 6,5 месеца за пациентите, лекувани с конвенционална терапевтична схема, разлика от 3,8 месеца, със стратифицирана log-rank p -стойност 0,1009 (двустранно). Коефициентът на риск

за ефекта на лечението е 0,85 (95% CI = 0,69; 1,03). Едногодишната преживяемост е 46,5% при пациентите, лекувани с азацитидин, спрямо 34,3% при пациентите, лекувани с конвенционална терапевтична схема.



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 подбраните групи на конвенционална терапевтична схема, преживяемостта на лекуваните с азацитидин пациенти е по-продължителна в сравнение с вариантите за лечение с конвенционална терапевтична схема само с BSC, ниска доза цитарабин плюс BSC и са подобни, когато са сравнени със стандартна интензивна химиотерапия плюс BSC.

При всички предварително определени подгрупи (възраст < 75 години и ≥ 75 години], пол, раса, функционално състояние по ECOG [0 или 1 и 2], изходен цитогенетичен риск [среден и слаб], географски регион, класификация на AML според СЗО [включително AML 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 MDS) 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 AML със свързани с миелодисплазия промени, пациенти < 75 години, пациенти жени и пациенти от бялата раса.

Хематологичният и цитогенетичният отговор са оценени от изследователя и от IRC със сходни резултати. Общият отговор (пълна ремисия [CR] + пълна ремисия с непълно възстановяване на броя кръвни клетки [CRi]), определен от IRC, е 27,8% в групата на азацитидин и 25,1% в групата на комбинирана конвенционална терапевтична схема ($p = 0,5384$). При пациентите, които постигат пълна ремисия или CRi, медианата на продължителността на ремисията е 10,4 месеца (95% CI = 7,2; 15,2) за пациентите на азацитидин и 12,3 месеца (95% CI = 9,0; 17,0) за пациентите на конвенционална терапевтична схема. Демонстрирана е също полза за преживяемостта при пациенти, които не постигат пълен отговор при азацитидин в сравнение с конвенционалната терапевтична схема.

Лечението с 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 проучването. 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 MDS или JMML. Основната цел на клиничното проучване е да оцени ефекта от азациитидин върху степента на отговор в цикъл 3, Ден 28.

Пациентите (MDS, n = 10; JMML, n = 18,3 месеца до 15 години; 71% от мъжки пол) са лекувани интравенозно с азациитидин 75 mg/m², веднъж дневно в Дни 1 до 7 от 28-дневен цикъл за най-малко 3 и най-много 6 цикъла.

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

В групата с JMML в проучването са включени 18 пациента (13 *PTPN11*, 3 *NRAS*, 1 *KRAS* соматични мутации и 1 клинична диагноза за неврофиброматоза тип 1 [*NF-1*]). Шестнадесет пациента са завършили 3 цикъла от терапията и 5-ма от тях са завършили 6 цикъла. Общо 11 пациента с JMML са имали клиничен отговор в цикъл 3, Ден 28, от тези 11 участници, 9 (50%) участници са имали потвърден клиничен отговор (3-ма участници с cCR и 6-ма участници с cPR). В групата пациенти с JMML, лекувани с азациитидин, 7 (43,8%) пациента са имали траен тромбоцитен отговор (брой $\geq 100 \times 10^9/l$) и 7 (43,8%) пациента са се нуждаели от

кръвопреливания при HSCT. 17 от 18 пациента 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 JMML.

Проучването AZA-AML-004 е многоцентрово, открито проучване фаза 2 за оценка на безопасността, фармакодинамиката и ефикасността на азацитидин в сравнение с лечение, различно от противораково при деца и млади възрастни с AML при молекулярен рецидив след CR1.

Седем пациента (с медиана на възрастта 6,7 години [диапазон от 2 до 12 години]; 71,4% от които са от мъжки пол) са лекувани с азацитидин 100 mg/m² интравенозно веднъж дневно в Дни 1 до 7 от всеки 28-дневен цикъл за максимум 3 цикъла.

При петима пациента е установена минимална остатъчна болест (*minimal residual disease*, MRD) в Ден 84, като 4 пациента са достигнали или молекулярно стабилизиране ($n = 3$), или молекулярно подобрение ($n = 1$), а 1 пациент е имал клиничен рецидив. Шест от 7 пациента (90% [95% CI = 0,4, 1,0]), лекувани с азацитидин, са подложени на HSCT.

Поради малкия размер на извадката ефикасността на азацитидин при педиатрични пациенти с AML не може да се установи. Вижте точка 4.8 за информация за безопасност.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

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

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

Разпределение

След интравенозно приложение на дозата, средният обем на разпределение е бил 76 ± 26 l, а системният клирънс е бил 147 ± 47 l/h.

Биотрансформация

Въз основа на данните от *in vitro* проучвания, метаболизмът на азацитидин не изглежда осъществен от изоензимите на цитохром P450 (CYPs), UDP-глюкуронозилтрансферазите (UGTs), сулфотрансферазите (SULTs) и глутатион-трансферазите (GSTs).

Азацитидин претърпява спонтанна хидролиза и дезаминиране, 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 µM до 100 µM (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 µM не води до инхибиране. Следователно CYP ензимното индуциране или инхибиране от азацитидин в достижими при клинични условия

плазмени концентрации е малко вероятно.

Елиминиране

Азациитидин се изчиства бързо от плазмата със среден полуживот на елиминиране ($t_{1/2}$) след подкожно приложение от 41 ± 8 минути. След подкожно приложение на 75 mg/m^2 азациитидин веднъж дневно в продължение на 7 дни не настъпва кумулация. Основният път на елиминиране на азациитидин и/или неговите метаболити е екскреция с урината. След интравенозно и подкожно приложение на ^{14}C -азациитидин 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 (вижте точка 4.2), пол, възраст или раса върху фармакокинетиката на азациитидин.

Педиатрична популация

В Проучването AZA-JMML-001 фармакокинетичният анализ е обусловен от 10 педиатрични пациента с MDS и 18 педиатрични пациента с JMML в Ден 7 на цикъл 1 (вижте точка 5.1). Медианата (диапазонът) на възрастта на пациентите с MDS е 13,3 (1,9-15) години и 2,1 (0,2-6,9) години за пациентите с JMML.

След интравенозно приложение на доза 75 mg/m^2 , азациитидин бързо достига C_{max} в рамките на 0,083 часа в популациите с MDS и JMML. Геометричните средни стойности на C_{max} са $1\,797,5$ и $1\,066,3 \text{ ng/ml}$, а геометричните средни стойности на $\text{AUC}_{0-\infty}$ са $606,9$ и $240,2 \text{ ng}\times\text{h/ml}$ съответно при пациентите с MDS и JMML. Геометричните средни стойности на обема на разпределение при участниците с MDS и JMML са съответно $103,9$ и $61,1 \text{ l}$. Оказва се, че общата плазмена експозиция на азациитидин е по-висока при участниците с MDS; отбелязана е обаче средна до висока вариативност между пациентите както за AUC, така и за C_{max} .

Средни геометрични стойности на $t_{1/2}$ са $0,4$ и $0,3$ часа, а средните геометрични стойности на клирънса са $166,4$ и $148,3 \text{ l/h}$ съответно за MDS и JMML.

Фармакокинетичните данни от Проучването AZA-JMML-001 са обединени и сравнени с фармакокинетичните данни от 6-ма възрастни участници с MDS, на които е прилаган интравенозно азациитидин 75 mg/m^2 в Проучването AZA-2002-BA-002. Средните стойности на C_{max} и AUC_{0-t} за азациитидин са сходни между възрастни и педиатрични пациенти след интравенозно приложение (съответно $2\,750 \text{ ng/ml}$ спрямо $2\,841 \text{ ng/ml}$ и $1\,025 \text{ ng}\times\text{h/ml}$ спрямо $882,1 \text{ ng}\times\text{h/ml}$).

В проучването AZA-AML-004 фармакокинетичен анализ е направен при 6 от 7 педиатрични пациента, при които е било възможно, след приложение на дозата, да се измери поне една концентрация за целите на фармакокинетичния анализ (вижте точка 5.1). Медианата на възрастта (диапазон) на пациентите с AML е $6,7$ ($2-12$) години.

След многократно приложение на дози от 100 mg/m^2 , средните геометрични стойности за C_{max} и $\text{AUC}_{0-\text{tau}}$ в Ден 7 от цикъл 1 са съответно $1\,557 \text{ ng/ml}$ и $899,6 \text{ ng}\times\text{h/ml}$, при наблюдавана висока индивидуална вариабилност ($\text{CV}\%$ съответно $201,6\%$ и $87,8\%$). Азациитидин е достигнал бързо C_{max} с медиана на времето до достигане $0,090$ часа след интравенозно приложение и се е понижил със средна геометрична стойност $t_{1/2}$ $0,380$ часа. Средните геометрични стойности на клирънса и обема на разпределение са съответно $127,2 \text{ l/h}$ и $70,2 \text{ l}$.

Фармакокинетичната експозиция (на азациитидин), наблюдавана при деца с AML при молекулярен рецидив след CR1, е сравнима с експозицията от сборните данни за 10 деца с MDS и 18 деца с JMML като също така е сравнима с експозицията при възрастни с MDS.

Бъбречно увреждане

Бъбречното увреждане няма основно въздействие върху фармакокинетичната експозиция на азацитидин след еднократно и многократно подкожно приложение. След подкожно приложение на единична доза 75 mg/m² средните стойности на експозицията (AUC и C_{max}) при пациенти с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане се увеличават съответно с 11-21%, 15-27% и 41-66%, в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция. Експозицията обаче е в рамките на същия общ диапазон на експозиция, наблюдаван при пациентите с нормална бъбречна функция. Азацитидин може да бъде приложен на пациенти с бъбречно увреждане без първоначално коригиране на дозата, при условие, че тези пациенти се наблюдават за токсичност, тъй като азацитидин и/или неговите метаболити се екскретират основно чрез бъбреците.

Фармакогеномика

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Азацитидин индуцира *in vitro* както генни мутации, така и хромозомни аберации в системи от бактериални клетки и от клетки на бозайници. Канцерогенният потенциал на азацитидин е бил проучен при мишки и плъхове. Азацитидин е индуцирал тумори на 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 азацитидин в продължение на 50 седмици. Проучване на туморогенния потенциал при плъхове показва повишена честота на тумори на тестисите.

Проучванията на ранната ембриотоксичност при мишки показват честота от 44% на интраутеринната ембрионална смъртност (повишена резорбция) след еднократно интраперитонеално инжектиране на азацитидин по време на органогенезата. Установени са нарушения на развитието на мозъка при мишки, на които е прилаган азацитидин преди или в момента на затварянето на твърдото небце. При плъхове азацитидин не е предизвикал нежелани реакции, когато е бил прилаган преди имплантацията, но очевидно е бил ембриотоксичен при прилагане по време на органогенезата. Феталните аномалии по време на органогенезата при плъхове включват: аномалии на ЦНС (екзенцефалия/енцефалоцеле), аномалии на крайниците (микромелия, криво стъпало, синдактилия, олигодактилия) и други (микрофталмия, микрогнатия, гастросхиза, оток и аномалии на ребрата). Прилагането на азацитидин на мъжки мишки преди чифтосването им с женски, на които не е прилаган, е довело до намален фертилитет 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 (вижте точка 4.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (E421)

6.2 Несъвместимости

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

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон с прах:

3 години

След реконституиране:

Когато Азациитидин Kabi се реконституира с вода за инжекции, която не е охладена, е доказана химична и физична стабилност при употреба на реконституирания лекарствен продукт при 25 °C в продължение на 60 минути и при 2 °C до 8 °C за 36 часа, последвани от 30 минути при 25 °C.

Срокът на годност на реконституирания лекарствен продукт може да се удължи, като за реконституиране се използва охладена (2 °C до 8 °C) вода за инжекции. Когато Азациитидин Kabi се реконституира с охладена (2 °C до 8 °C) вода за инжекции, химичната и физичната стабилност при употреба на реконституирания лекарствен продукт е доказана при 2 °C до 8 °C в продължение на 48 часа, последвани от 30 минути при 25 °C.

От микробиологична гледна точка реконституираният продукт трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на прилагания продукта и не трябва да се съхранява повече от 36 часа при 2 °C до 8 °C, когато за реконституиране се използва вода за инжекции, която не е охладена или не повече от 48 часа, когато за реконституиране се използва охладена (2 °C до 8 °C) вода за инжекции.

6.4 Специални условия на съхранение

Неотворени флакони

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Реконституирана суспензия

За условията на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прозрачни безцветни цилиндрични флакони от стъкло тип I с хлоробутилова (Lyo) гумена запушалка и запечатани с алуминиеви отчупващи се обкатки. Всеки флакон е обвит със свиваем пластмасов филм.

Опаковка: 1 флакон опакован в картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Препоръки за безопасна работа

Азациитидин Kabi е цитотоксичен лекарствен продукт и подобно на други потенциално цитотоксични съединения 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 реконституирания азациитидин с кожата незабавно измийте обилно с вода и сапун. При контакт с лигавиците изплакнете обилно с вода.

Процедура за реконституиране

Азациитидин Kabi трябва да се реконституира с вода за инжекции. Срокът на годност на реконституирания лекарствен продукт може да се удължи, като за реконституиране се използва охладена (2 °C до 8 °C) вода за инжекции. Подробности за съхранението на реконституирания продукт са предоставени в точка 3.

1. Необходими са следните консумативи:
Флакон(и) азациитидин; флакон(и) вода за инжекции; нестерилни хирургични ръкавици; памучни тампони напоени със спирт; 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 инжектирайте водата за инжекции във флакона.
4. След като отстраните спринцовката и иглата, разклатете енергично флакона до получаване на хомогенна мътна суспензия. След реконституирането всеки милилитър от суспензията ще съдържа 25 mg азациитидин (100 mg/4 ml). Реконституираният продукт представлява хомогенна, мътна суспензия, без агломерати. Суспензията трябва да бъде изхвърлена, ако съдържа големи частици или агломерати. Не филтрувайте суспензията след реконституиране, тъй като това може да отстрани активното вещество. Трябва да се има предвид, че в някои адаптори, спайкове и затворени системи може да има филтри. Следователно такива системи не трябва да се използват за прилагане на лекарствения продукт след реконституиране.
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 иглата/спринцовката от флакона и изхвърлете иглата.
6. Вземете нова игла за подкожни инжекции (препоръчва се 25G) 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 приложението. Преди приложението пълната с реконституираната 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 ресуспендирате, превъртете енергично спринцовката между дланите си до получаване на хомогенна, мътна суспензия. Продуктът трябва да бъде изхвърлен, ако съдържа големи частици или агломерати.

Изчисляване на индивидуални дози

Общата доза според телесната повърхност (*Body Surface Area*, BSA) 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 m².

<u>Доза mg/m²</u> <u>(% от</u> <u>препоръчителната</u> <u>начална доза)</u>	<u>Обща доза на базата</u> <u>на телесна</u> <u>повърхност от 1,8 m²</u>	<u>Брой необходими</u> <u>флакони</u>	<u>Общ необходим обем</u> <u>реконституирана</u> <u>суспензия</u>
75 mg/m ² (100%)	135 mg	2 флакона	5,4 ml
37,5 mg/m ² (50%)	67,5 mg	1 флакон	2,7 ml
25 mg/m ² (33%)	45 mg	1 флакон	1,8 ml

Начин на приложение

След реконституиране Азациитидин Kabi трябва да се инжектира подкожно (въведете иглата под ъгъл от 45-90°) с игла 25G 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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1777/001

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

Дата на първо разрешаване: 05 Януари 2024

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53, 61169 Friedberg
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Азациитидин Kabi 25 mg/ml прах за инжекционна суспензия
азациитидин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 100 mg азациитидин. След реконституиране всеки ml суспензия съдържа 25 mg азациитидин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: манитол (E421)

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инжекционна суспензия
1 флакон – 100 mg

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Само за еднократна употреба.
Преди употреба разклатете енергично суспензията.
Подкожно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксично

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Прочетете листовката за срока на годност на реконституираното лекарство.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1777/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Азациитидин Kabi 25 mg/ml прах за инжекционна суспензия
азациитидин
Подкожно приложение.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

100 mg

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Азациитидин Kabi 25 mg/ml прах за инжекционна суспензия азациитидин (azacitidine)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Азациитидин Kabi и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Азациитидин Kabi
3. Как да използвате Азациитидин Kabi
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Азациитидин Kabi
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Азациитидин Kabi и за какво се използва

Какво представлява Азациитидин Kabi

Азациитидин Kabi е противораково средство, което принадлежи към група лекарства, наречени „антиметаболити“. Това лекарство съдържа активното вещество „азациитидин“.

За какво се използва Азациитидин Kabi

Това лекарство се използва при възрастни, които не могат да имат трансплантация на стволови клетки за лечение на:

- Миелодиспластични синдроми с висок риск (MDS).
- Хронична миеломоноцитна левкемия (CMML).
- Остра миелоидна левкемия (AML).

Това са заболявания, които засягат костния мозък и могат да причинят проблеми с произвеждането на нормални кръвни клетки.

Как действа Азациитидин Kabi

Азациитидин Kabi действа като предотвратява растежа на раковите клетки. Азациитидин се включва в генетичния материал на клетките [рибонуклеинова киселина (РНК) и дезоксирибонуклеинова киселина (ДНК)]. Смята се, че действието му се изразява в промяна на начина, по който клетките активират и дезактивират гените, а също и чрез намеса в производството на нови РНК и ДНК. Смята се, че тези действия коригират проблемите с узряването и растежа на млади кръвни клетки в костния мозък, които причиняват миелодиспластични нарушения, както и убиват раковите клетки при левкемия. Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате някакви въпроси за това как действа Азациитидин Kabi или защо Ви е предписано това лекарство.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Азациитидин Kabi

Не използвайте Азациитидин Kabi

- ако сте алергични към азациитидин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- имате напреднал рак на черния дроб.

- ако кърмите.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Азациитидин Kabi:

- ако имате намален брой тромбоцити, червени или бели кръвни клетки.
- ако имате бъбречно заболяване.
- ако имате чернодробно заболяване.
- ако имате или някога сте имали сърдечно заболяване или инфаркт или анамнеза за белодробно заболяване.

Азациитидин Kabi може да предизвика сериозна имунна реакция, наречена „синдром на диференциация“ (вижте точка 4).

Кръвно изследване

Ще Ви бъдат правени кръвни изследвания преди започване на лечението с Азациитидин Kabi и в началото на всеки период на лечение (наречен “цикъл”). Това се прави с цел да се провери дали имате достатъчно кръвни клетки и дали черният дроб и бъбреците Ви работят нормално.

Деца и юноши

Това лекарство не се препоръчва за употреба при деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и Азациитидин Kabi

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства. Това с налага поради възможността Азациитидин Kabi да повлияе на начина, по който някои лекарства действат. Също така е възможно и други лекарства да повлияят действието на Азациитидин Kabi.

Бременност, кърмене и фертилитет

Бременност

Не трябва да използвате Азациитидин Kabi по време на бременност, тъй като може да е вредно за бебето.

Ако сте жена, която би могла да забременее, трябва да използвате ефективен метод на контрацепция, докато приемате Азациитидин Kabi и за 6 месеца след спиране на лечението с Азациитидин Kabi.

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако забременеете по време на лечението.

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Кърмене

Не трябва да кърмите, когато използвате Азациитидин Kabi. Не е известно дали това лекарство преминава в кърмата.

Фертилитет

Мъжете не трябва да зачеват дете, докато са на лечение с Азациитидин Kabi. Мъжете трябва да използват ефективен метод на контрацепция, докато приемат Азациитидин Kabi и за 3 месеца след спиране на лечението с Азациитидин Kabi.

Консултирайте се с Вашия лекар, ако искате да консервирате Ваша сперма, преди да започнете това лечение.

Шофиране и работа с машини

Не шофирайте и не работете с инструменти и машини, ако почувствате нежелани реакции като умора.

3. Как да използвате Азациитидин Kabi

Преди да Ви даде Азациитидин Kabi, Вашият лекар ще Ви даде и друго лекарство, за да предотврати гадене и повръщане в началото на всеки цикъл на лечение.

- Препоръчителната доза е 75 mg/m² телесна повърхност. Вашият лекар ще определи Вашата доза от това лекарство в зависимост от общото Ви състояние, ръста и теглото Ви. Вашият лекар ще проверява напредъка Ви и може да промени дозата, ако е необходимо.
- Азациитидин Kabi се прилага всеки ден в продължение на една седмица, последвана от период на почивка с продължителност 3 седмици. Този “цикъл на лечение” ще се повтаря на всеки 4 седмици. Обикновено ще Ви бъдат приложени поне 6 цикъла на лечение.

Това лекарство ще Ви бъде прилагано като инжекция под кожата (подкожно) от лекар или медицинска сестра. Инжекцията може да се постави под кожата на бедрото, корема или мишницата.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

- Сънливост, треперене, жълтеница, подуване на корема и лесно образуване на синини. Това може да са симптоми на чернодробна недостатъчност и може да са животозастрашаващи.
- Отичане на краката и стъпалата, болка в гърба, намалено уриниране, увеличена жажда, ускорен пулс, световъртеж и гадене, повръщане или намален апетит и чувство на объркване, безпокойство или умора. Това може да са симптоми на бъбречна недостатъчност и може да са животозастрашаващи.
- Повишена температура. Това би могло да се дължи на инфекция в резултат на понижения брой на белите кръвни клетки, което може да е животозастрашаващо.
- Болка в гърдите или задух, който може да е придружен от повишена температура. Това може да се дължи на инфекция на белите дробове, наречена “пневмония” и може да е животозастрашаващо.
- Кървене. Например кръв в изпражненията в резултат на кървене от стомаха или червата или кръвоизлив в главата. Това може да са симптоми на нисък брой тромбоцити в кръвта.
- Затруднено дишане, подуване на устните, сърбеж или обрив. Това може да се дължи на алергична реакция (реакция на свръхчувствителност).

Други нежелани реакции включват:

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Намален брой червени кръвни клетки (анемия). Възможно е да чувствате умора и да сте бледи.
- Намален брой бели кръвни клетки. Това може да се съпровожда от повишена температура. Също така е възможно да сте по-податливи към инфекции.
- Нисък брой тромбоцити (тромбоцитопения). По-податливи сте към кървене и

кръвонасядания.

- Запек, диария, гадене, повръщане.
- Пневмония.
- Болка в гърдите, задух.
- Умора.
- Реакция на мястото на инжектиране, включваща зачервяване, болка или кожна реакция.
- Загуба на апетит.
- Болки в ставите.
- Поява на синини (кръвонасядания).
- Обрив.
- Червени или лилави петна по кожата Ви.
- Болка в корема (коремна болка).
- Сърбеж.
- Повишена температура (треска).
- Възпаление на носа и гърлото.
- Световъртеж (замаяност).
- Главоболие.
- Проблеми със съня (безсъние).
- Кръвотечение от носа (епистаксис).
- Болки в мускулите.
- Слабост (астения).
- Загуба на тегло.
- Понижено ниво на калия в кръвта.

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Кръвоизлив в главата.
- Бактериална инфекция на кръвта (сепсис). Това може да се дължи на намаления брой на белите кръвни клетки в кръвта Ви.
- Костномозъчна недостатъчност. Това може да доведе до намален брой на червените и белите кръвни клетки и на тромбоцитите.
- Вид анемия, при която броят на червените и белите кръвни клетки и на тромбоцитите е намален.
- Инфекция на урината.
- Вирусна инфекция, причиняваща херпес.
- Кървене от венците, кървене от стомаха или червата, кървене от ануса, дължащо се на хемороиди (хемороидално кървене), кървене в окото, кървене под кожата Ви или в самата кожа (хематом).
- Кръв в урината.
- Язви по устата и езика.
- Промени на кожата на мястото на инжектиране. Те включват подуване, бучка, синини (кръвонасядане), кървене в самата кожа (хематом), обрив, сърбеж и промени в цвета на кожата.
- Зачервяване на кожата.
- Инфекция на кожата (целулит).
- Инфекция на носа и гърлото или възпалено гърло.
- Хрема или възпаление на носа или синусите (синусит).
- Повишено или понижено кръвно налягане (хипертония или хипотония).
- Задух при движение.
- Болка в гърлото и гръкляна (гласните струни).
- Лошо храносмилане.
- Летаргия (отпадналост).
- Общо неразположение.
- Безпокойство.
- Обърканост.

- Косопад.
- Бъбречна недостатъчност.
- Дехидратация.
- Бял налеп по езика, вътрешната страна на бузите и понякога по небцето, венците и сливиците (гъбична инфекция в устната кухина).
- Припадък.
- Спад в кръвното налягане при изправяне (ортостатична хипотония), водещ до световъртеж при преминаване в изправено или седнало положение.
- Съненост, сънливост (сомнолентност).
- Кървене поради катетър.
- Заболяване, засягащо дебелото черво, което може да доведе до треска, повръщане и болки в корема (дивертикулит).
- Течност около белите дробове (плеврален излив).
- Треперене (студени тръпки).
- Мускулни спазми.
- Надигнат сърбящ обрив по кожата (уртикария).
- Събиране на течност около сърцето (перикардиална ефузия).

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Алергична реакция (реакция на свръхчувствителност).
- Треперене.
- Чернодробна недостатъчност.
- Големи, с цвят на слива, повдигнати болезнени петна по кожата съпроводени от температура.
- Болезнено разявяване на кожата (гангренозна пиодермия).
- Възпаление на обвивката на сърцето (перикардит).

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Суха кашлица
- Безболезнен оток на върха на пръстите (деформация).
- Синдром на туморен разпад - Метаболитни усложнения, които могат да настъпят по време на лечението на рак и понякога дори без лечение. Тези усложнения се причиняват от продукта на умиращите ракови клетки и могат да включват следното: промени в биохимичните показатели на кръвта; високо ниво на калий, фосфор, пикочна киселина и ниско ниво на калций, които в последствие водят до промени в бъбречната функция, сърцебиене, гърчове и понякога смърт.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Инфекция на дълбоките слоеве на кожата, която се разпространява бързо, увреждайки кожата и меките тъкани, което може да бъде животозастрашаващо (некротизиращ фасциит).
- Сериозна имунна реакция (синдром на диференциация), която може да предизвика треска, кашлица, затруднено дишане, обрив, намалено отделяне на урина, ниско кръвно налягане (хипотония), подуване на ръцете или краката и бързо наддаване на тегло.
- Възпаление на кръвоносните съдове в кожата, което може да доведе до обрив (кожен васкулит).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Азациитидин Kabi

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на флакона и картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра са отговорни за съхранението на Азациитидин Kabi. Също така, те са отговорни за правилното приготвяне и изхвърляне на неизползвания Азациитидин Kabi.

За неотворените флакони с това лекарство – няма специални условия на съхранение.

Когато се използва веднага

След като бъде приготвена, суспензията трябва да се приложи в рамките на 60 минути.

Когато се използва по-късно

Ако суспензията Азациитидин Kabi се приготвя с вода за инжекции, която не е охладена, суспензията трябва да се постави в хладилника (2 °C – 8 °C) веднага след приготвянето и да се съхранява охладена за максимум 36 часа.

Ако суспензията Азациитидин Kabi се приготвя с охладена вода за инжекции (2 °C – 8 °C), суспензията трябва да се постави в хладилника (2 °C – 8 °C) веднага след приготвянето и да се съхранява охладена за максимум 48 часа.

Суспензията трябва да се остави до 30 минути преди приложение, за да достигне стайна температура (20 °C – 25 °C).

При наличие на частици суспензията трябва да бъде изхвърлена.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Азациитидин Kabi

- Активното вещество е азациитидин. Един флакон съдържа 100 mg азациитидин. След реконституиране с 4 ml вода за инжекции, реконституираната суспензия съдържа 25 mg/ml азациитидин.
- Другата съставка е манитол (E421).

Как изглежда Азациитидин Kabi и какво съдържа опаковката

Азациитидин Kabi 25 mg/ml прах за инжекционна суспензия е бял до почти бял прах или компактна маса и се доставя в стъклен флакон.

Всяка опаковка съдържа един флакон в картонена опаковка.

Притежател на разрешението за употреба

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Германия

Производител

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Pfingstweide 53, 61169 Friedberg
Германия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Препоръки за безопасна работа

Азациитидин Kabi е цитотоксичен лекарствен продукт и подобно на други потенциално цитотоксични съединения 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 реконституирания азациитидин с кожата незабавно измийте обилно с вода и сапун. При контакт с лигавиците изплакнете обилно с вода.

Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените по-долу (вижте “Процедура за реконституиране”).

Процедура за реконституиране

Азациитидин Kabi трябва да се реконституира с вода за инжекции. Срокът на годност на реконституирания лекарствен продукт може да се удължи, като за реконституиране се използва охладена (2 °C до 8 °C) вода за инжекции. Подробности за съхранението на реконституирания продукт са предоставени по-долу.

1. Необходими са следните консумативи:
Флакон(и) азациитидин; флакон(и) вода за инжекции; нестерилни хирургични ръкавици; памучни тампони напоени със спирт; 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 инжектирайте водата за инжекции във флакона.
4. След като отстраните спринцовката и иглата, разклатете енергично флакона до получаване на хомогенна мътна суспензия. След реконституиране всеки милилитър от суспензията ще съдържа 25 mg азациитидин (100 mg/4 ml). Реконституираният продукт представлява хомогенна, мътна суспензия, без агломерати. Суспензията трябва да бъде изхвърлена, ако съдържа големи частици или агломерати. Не филтрувайте суспензията след реконституиране, тъй като това може да отстрани активното вещество. Трябва да се има предвид, че в някои адаптори, спайкове и затворени системи може да има филтри, следователно такива системи не трябва да се използват за прилагане на лекарствения продукт след реконституиране.
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 иглата/спринцовката от флакона и изхвърлете иглата.
6. Вземете нова игла за подкожни инжекции (препоръчва се 25G) 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 приложението. Температурата на суспензията по време на инжектиране трябва да бъде приблизително 20 °C до 25 °C. За да 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 реконституирания продукт

За непосредствена употреба

Суспензията Азациитидин Kabi може да се приготвя непосредствено преди употреба и реконституираната суспензия трябва да се приложи в рамките на 60 минути. Ако са минали повече от 60 минути, реконституираната суспензия трябва да бъде изхвърлена по съответен начин и да се приготви нова доза.

За по-късна употреба

Когато се реконституира с вода за инжекции, която не е охладена, реконституираната суспензия трябва да се постави в хладилник (2 °C до 8 °C) непосредствено след реконституиране и да се съхранява в хладилник за максимум 36 часа. Ако е престояла в хладилника повече от 36 часа, суспензията трябва да бъде изхвърлена по съответен начин и да се приготви нова доза.

Когато се реконституира с охладена (2 °C до 8 °C) вода за инжекции, реконституираната суспензия трябва да се постави в хладилник (2 °C до 8 °C) веднага след реконституиране и да се съхранява в хладилник за максимум 48 часа. Ако е престояла в хладилника повече от 48 часа, суспензията трябва да бъде изхвърлена по съответен начин и да се приготви нова доза.

Преди приложението пълната с реконституираната 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.

Изчисляване на индивидуални дози

Общата доза според телесната повърхност (*Body Surface Area, BSA*) 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 m².

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

Начин на приложение

Не филтрирайте суспензията след реконституиране.

Реконституираният Азациитидин Kabi трябва да се инжектира подкожно (въведете иглата под ъгъл от 45-90°) с игла 25G 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.