

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Азациитидин betapharm 25 mg/ml прах за инжекционна суспензия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон с прах 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 лиофилизиран прах

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Азациитидин betapharm е показан за лечение 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),
- AML с > 30% костномозъчни бласти според класификацията на СЗО.

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Дозировка

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

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

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

Лабораторни тестове

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

Коригиране на дозата поради хематологична токсичност

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

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

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

Ако след лечението с Азацидин betapharm се наблюдава хематологична токсичност, следващият цикъл на терапията трябва да се отложи до възстановяване на броя на тромбоцитите и АБН. Ако се постигне възстановяване в рамките на 14 дни, не се налага коригиране на дозата. Ако обаче не се постигне възстановяване в рамките на 14 дни, дозата трябва да бъде намалена съгласно следващата таблица. След промяна на дозата продължителността на цикъла трябва отново да стане 28 дни.

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

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

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

Ако след лечението с Азацидин betapharm 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 Азацидин betapharm трябва да се отложи до възстановяване на броя на тромбоцитите и АБН. Ако се постигне възстановяване в рамките на 14 дни, не се налага коригиране на дозата. Ако обаче не се постигне възстановяване в рамките на 14 дни, трябва да се определи клетъчното съдържание на костния мозък. Ако клетъчното съдържание на костния мозък е $> 50\%$, дозата не трябва да се коригира. Ако клетъчното съдържание на костния мозък е $\leq 50\%$, лечението трябва да се отложи и дозата да се намали съгласно следващата таблица:

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

*Възстановяване = брой кръвни клетки \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 (вж. точка 5.2). Ако настъпи необясним спад на нивото на серумния бикарбонат под 20 mmol/l, дозата трябва да бъде намалена с 50 % при следващия цикъл. Ако настъпят необясними повишавания на серумния креатинин или уреиния азот в кръвта (BUN) до ≥ 2 -пъти над изходните стойности и над горната граница на нормата (ULN), следващият цикъл трябва да бъде отложен до връщането им до нормалните или изходните им нива и дозата трябва да бъде намалена с 50 % при следващия цикъл на лечение (вж. точка 4.4).

Пациенти с чернодробно увреждане

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

Педиатрична популация

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

Начин на приложение

След разтваряне Азациитидин betapharm 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 (вж. точка 4.4).

Кърмене (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хематологична токсичност

Лечението с азациитидин е свързано с анемия, неутропения и тромбоцитопения, особено през първите 2 цикъла (вж. точка 4.8). При нужда, но поне преди всеки лечебен цикъл, трябва да се направи пълна кръвна картина за проследяване на отговора и токсичността. След прилагане на

препоръчаната доза за първия цикъл, дозата за следващите цикли трябва да се намали или прилагането ѝ да се отложи в зависимост от броя на кръвните клетки при надир и хематологичния отговор (вж. точка 4.2). Пациентите трябва да бъдат посъветвани незабавно да съобщават за фебрилни пристъпи. Също така е препоръчително пациентите и лекарите да наблюдават за признаци и симптоми на кървене.

Чернодробно увреждане

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

Бъбречно увреждане

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

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

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

Лабораторни тестове

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

Сърдечно и белодробно заболяване

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

Некротизиращ фасциит

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

Тумор-лизис синдром

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

Синдром на диференциация

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Въз основа на данните от *in vitro* проучвания метаболизмът на азациитидин изглежда не се медира от изоензимите на цитохром P450 (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 приемат ефекти на азациитидин върху цитохром P450 ензимите са малко вероятни (вж. точка 5.2).

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени

Жените с детероден потенциал и мъжете трябва да използват ефективна контрацепция по време на и до 3 месеца след лечението.

Бременност

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

Кърмене

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

Фертилитет

Няма данни за ефекта на азациитидин върху фертилитета при хора. Има документирани нежелани реакции по отношение на фертилитета при прилагане на азациитидин при мъжки животни (вж. точка 5.3). Мъжете трябва да бъдат съветвани да не зачеват дете по време на лечението и трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и до 3 месеца след това. Преди започване на лечението пациентите от мъжки пол трябва да бъдат съветвани да потърсят консултация относно консервиране на сперма.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Възрастна популация с 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 betapharm.

Най-често съобщаваните сериозни нежелани реакции, установени при основното проучване (AZA PH GL 2003 CL 001), включват фебрилна неутропения (8,0%) и анемия (2,3%), които също така са съобщени в подкрепящите проучвания (CALGB 9221 и CALGB 8921). Други сериозни нежелани реакции от тези 3 проучвания включват инфекции като неутропеничен сепсис (0,8%) и пневмония (2,5%) (някои с летален изход), тромбocyтопения (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 тромбocyтопения, неутропения и левкопения (обикновено 3-та–4-та степен), стомашно-чревни нарушения (60,6%), включващи гадене, повръщане (обикновено 1-ва–2-ра степен) или реакции на мястото на инжектиране (77,1%; обикновено 1-ва–2-ра степен).

Възрастна популация на възраст 65 или повече години с AML с > 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%), тромбocyтопения (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 азациитидин, 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-органични класове	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации	пневмония* (включително бактериална, вирусна и гъбична), ринофарингит	сепсис* (включително бактериален, вирусен и гъбичен), неутропеничен сепсис*, инфекция на дихателните пътища (включително на горните пътища и бронхит), инфекция на пикочните пътища, целулит, дивертикулит, гъбична инфекция на устната кухина, синусит, фарингит, ринит, херпес симплекс, кожна инфекция			некротизиращ фасциит*
Неоплазми – Доброкачество, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)					синдром на диференциация* ^a
Нарушения на кръвта и лимфната система	фебрилна неутропения*, неутропения, левкопения, тромбоцитопения, анемия	панцитопения*, костномозъчна недостатъчност			
Нарушения на имунната система			реакции на свръхчувствителност		
Нарушения на метаболизма и храненето	анорексия, понижен апетит, хипокалиемия	дехидратация		тумор-лизис синдром	
Психични нарушения	безсъние	състояние на обърканост, безпокойство,			
Нарушения на нервната система	замаяност, главоболие	интракраниален кръвоизлив*, синкоп, сомнолентност, летаргия			
Нарушения на очите		очни кръвоизливи, конюнктивални			

Системо- органични класове	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
		кръвоизливи			
Сърдечни нарушения		перикардиална ефузия	перикардит		
Съдови нарушения		хипотония*, хипертония, ортостатична хипотония, хематом			
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения	диспнея, епистаксис	плеврален излив, диспнея при усилие, фаринго- ларингеална болка		интерстиц- иално белодробно заболяване	
Стомашно- чревни нарушения	диария, повръщане, запек, гадене, коремна болка (включва дискомфорт в горната част на корема)	стомашно-чреве н кръвоизлив* (включително кръвоизлив в устата), кръвоизлив от хемороиди, стоматит, кървене от венците, диспепсия			
Хепатобилиарни нарушения			чернодробна недостатъчност *, прогресираща чернодробна кома		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	петехии, пруритус (включително генерализиран) , обрив, екхимози	пурпура, алопеция, уртикария, еритем, макуларен обрив	остра фебрилна неутрофилна дерматоза, гангренозна пиодермия		
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан	артралгия, мускулно- скелетна и болки (включва болка в гърба, костите и в крайниците)	мускулни спазми, миалгия			
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		бъбречна недостатъчност* , хематурия, повишен серумен креатинин	бъбречна тубуларна ацидоза		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	пирексия*, умора, астения, болка в гърдите, еритем на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране,	кръвонасядане, хематом, индурация, обрив, пруритус, възпаление, промяна в цвета, възли и кървене (на мястото на инжектиране), неразположение,		некроза на мястото на инжектиран е	

Системо- органични класове	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
	(неопределена) реакция на мястото на инжектиране	студени тръпки, кръвоизлив на мястото на катетъра			
Изследвания	намаляване на тегло				

*= рядко се съобщават случаи с летален изход

^a = вж. точка 4.4

Описание на подбрани нежелани реакции

Хематологични нежелани реакции

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

Инфекции

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

Кървене

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

Свръхчувствителност

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

Нежелани реакции на кожата и подкожната тъкан

Мнозинството от нежеланите реакции на кожата и подкожната тъкан са били свързани с мястото на инжектиране. В основните проучвания никоя от тези нежелани реакции не е довела до прекратяване на лечението с азациитидин или намаляване на дозата на азациитидин.

Мнозинството от нежеланите реакции са се проявили през първите 2 цикъла от лечението и са имали тенденция да намаляват при следващите цикли. Нежеланите реакции на подкожната тъкан като обрив/възпаление/пруритус на мястото на инжектиране, обрив, еритем и кожни поражения може да наложат едновременно лечение с лекарствени продукти като антихистамини, кортикостероиди и нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВС). Трябва да се прави разлика между тези реакции на кожата и инфекциите на меките тъкани, които понякога възникват на мястото на инжектиране. Инфекции на меките тъкани, включително целулит и некротизиращ фасциит, в редки случаи водещи до смърт, се съобщават при азациитидин след пускането на пазара. За клиничното лечение на нежелани реакции свързани с инфекции, вижте точка 4.8 Инфекции.

Стомашно-чревни нежелани реакции

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

Нежелани реакции, засягащи бъбреците

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

Нежелани реакции, засягащи черния дроб

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

Сърдечни събития

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

Популация в старческа възраст

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

Педиатрична популация

В проучването AZA-JMML-001 28 педиатрични пациенти (на възраст от 1 месец до преди навършване на 18 години) са били лекувани с Азациитидин betapharm за MDS (n = 10) или ювенилна миеломоноцитна левкемия (*juvenile myelomonocytic leukaemia*, JMML) (n = 18) (вж. точка 5.1).

Всички 28 пациенти са имали поне 1 нежелано събитие и 17 (60,7%) са имали поне 1 свързано с лечението събитие. Най-често съобщаваните нежелани събития в общата педиатрична популация са пирексия, хематологични събития, включително анемия, тромбоцитопения и фебрилна неутропения, както и стомашно-чревни събития, включително запек и повръщане.

Трима (3) участници са имали събитие, налагащо спешно лечение и довело до прекратяване на лекарството (пирексия, прогресия на заболяването и коремна болка).

В проучването AZA-AML-004, 7 педиатрични пациенти (на възраст от 2 до 12 години) са лекувани с Азациитидин betapharm за AML при молекулярен рецидив след първата пълна ремисия (*complete remission*, CR1) (вж. точка 5.1).

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

Не са установени нови сигнали във връзка с безопасността при ограничения брой педиатрични пациенти, лекувани с Азациитидин betapharm 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 в рамките на клиничните проучвания. Пациентът е имал диария, гадене и повръщане след интравенозно прилагане на единична доза от около 290 mg/m², което е почти 4 пъти повече от препоръчаната начална доза.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

Приема се, че азацитидин осъществява антинеопластичните си ефекти чрез различни механизми, включително цитотоксичност върху абнормните 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 азацитидин в ДНК води до инактивиране на ДНК-метилтрансферазите, водещо до хипометилиране на ДНК. Хипометилирането на ДНК на погрешно метилирани гени, участващи в нормалната регулация на клетъчния цикъл, диференциране и механизми на смърт, може да доведе до повторна експресия на гени и възстановяване на тумор-потискащите функции спрямо туморните клетки. Не е установено относителното значение за клиничния резултат на хипометилирането на ДНК в сравнение с цитотоксичността или другите действия на азацитидин.

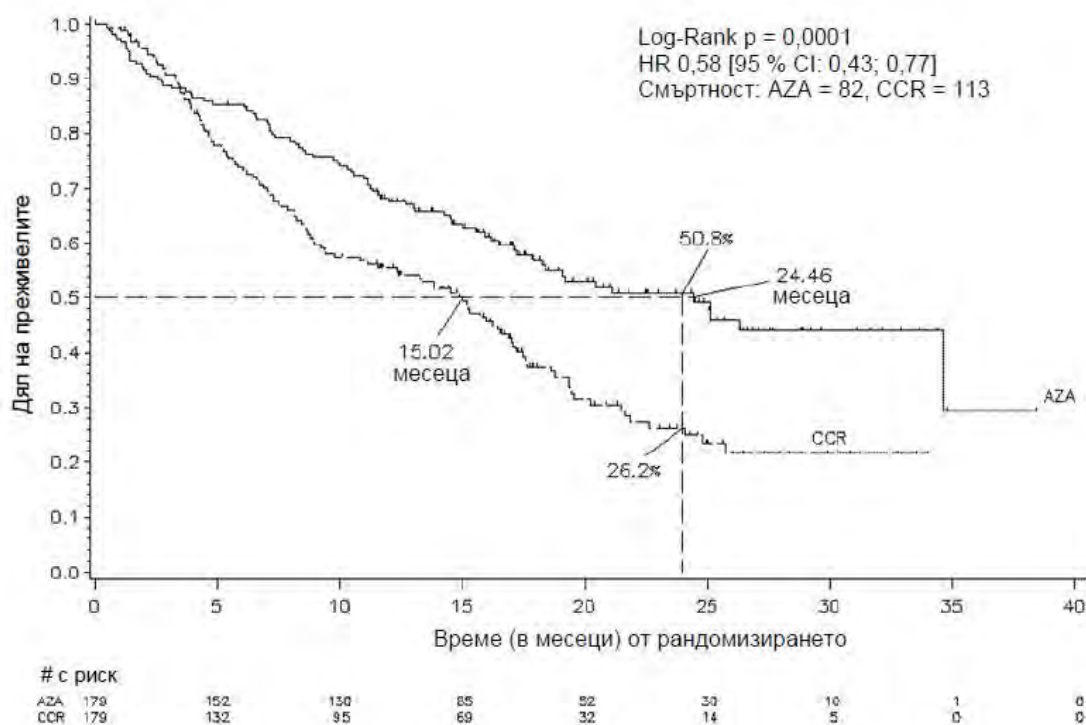
Клинична ефикасност и безопасност

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

Ефикасността и безопасността на азацитидин са били проучени в едно международно, многоцентрово, контролирано, отворено, рандомизирано, с паралелни групи сравнително проучване от фаза 3 (AZA PH GL 2003 CL 001) при възрастни пациенти с: MDS с междинен-2 и висок риск според Международната прогностична точкова система (IPSS), рефрактерна анемия с излишък на бласти (Refractory Anaemia with Excess Blasts, RAEB), рефрактерна анемия с излишък на бласти в трансформация (Refractory Anaemia with Excess Blasts in Transformation, RAEB-T) и модифицирана хронична миеломоноцитна левкемия (mCMML) според Френско-американско-британската система за класификация (French American British, FAB). Според настоящата класификация на СЗО се приема, че пациентите с RAEB-T (21-30% бласти) са с AML. Азацитидин плюс най-добри поддържащи грижи (best supportive care, BSC) (n = 179) е сравнен с конвенционални терапевтични схеми. Конвенционалните терапевтични схеми са включвали само BSC (n = 105), ниска доза цитарабин плюс BSC (n = 49) или стандартна индукционна химиотерапия плюс BSC (n = 25). Преди рандомизирането пациентите са били предварително избрани от техните лекари за една от трите конвенционални терапевтични схеми. Пациентите са получавали тази предварително избрана терапевтична схема, ако не са били рандомизирани да получават азацитидин. Като част от критериите за включване пациентите е трябвало да имат функционално състояние (performance status) по Източна обединена онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) от 0 до 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 до 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 = азациитидин; CCR = конвенционални терапевтични схеми (Conventional Care Regimens); CI = доверителен интервал (confidence interval); HR = коефициент на риска (hazard ratio)

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

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

Отговорът е бил оценяван от изследователя или от Независимата надзорна комисия *Independent Review Committee*, IRC. Общият отговор (пълна ремисия + частична ремисия), определен от изследователя, е бил 29 % в групата на лечение с азациитидин и 12% в комбинираната група на лечение с конвенционални терапевтични схеми ($p = 0,0001$). Общият отговор (пълна ремисия + частична ремисия), определен от IRC при проучването AZA PH GL 2003 CL 001, е бил 7 % (12/179) в групата на лечение с азациитидин, 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 азациитидин. Хематологично подобрене (голямо или малко), според определеното от IRC, е постигнато при 49 % от пациентите, лекувани с азациитидин, 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 азациитидин 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 азациитидин (34%) в сравнение с комбинираната група на лечение с конвенционални терапевтични схеми (10%).

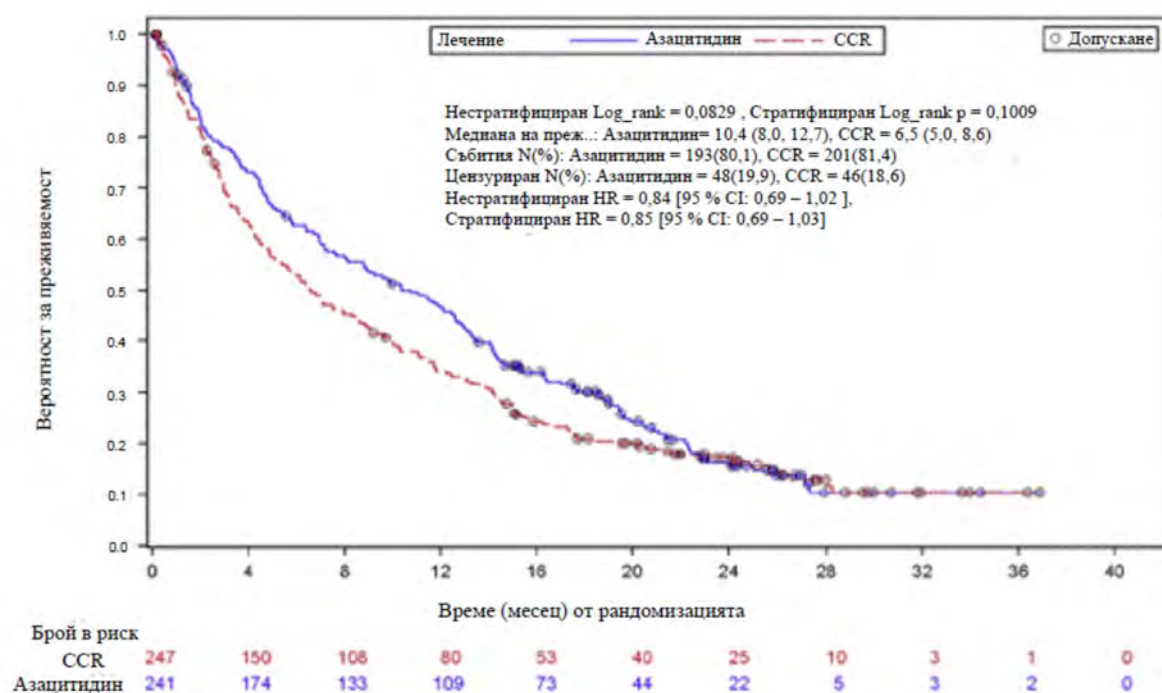
Възрастна популация на 65 или повече години с AML с > 30% костномозъчни бласти
Дадените по-долу резултати представят популацията intent-to-treat, проучвана в AZA-AML-001 (вж. точка 4.1 за одобреното показание).

Ефикасността и безопасността на азациитидин 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. Азациитидин 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 азациитидин. 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.

Азациитидин е прилаган подкожно в 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 азациитидин 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 ИТТ анализа на 488 пациенти (241 на азациитидин и 247 на конвенционална терапевтична схема), лечението с азациитидин 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 азациитидин, 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 азациитидин 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 азациитидин с предварително подобрите групи на конвенционална терапевтична схема, преживяемостта на лекуваните с азациитидин 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 азациитидин. В няколко предварително определени подгрупи общата

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

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

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

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

Педиатрична популация

Проучването AZA-JMML-001 е международно, многоцентрово, открито проучване от фаза 2 за оценка на фармакокинетиката, фармакодинамиката, безопасността и активността на Азацитидин betapharm преди HSCT при педиатрични пациенти с новодиагностицирани напреднали MDS или JMML. Основната цел на клиничното проучване е да оцени ефекта от Азацитидин betapharm 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 betapharm 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 пациенти с MDS поради липса на ефикасност: при тези 10 пациенти не са регистрирани потвърдени отговори.

В групата с JMML в проучването са включени 18 пациенти (13 *PTPN11*, 3 *NRAS*, 1 *KRAS* соматични мутации и 1 клинична диагноза за неврофиброматоза тип 1 [*NF-1*]). Шестнадесет пациенти са завършили 3 цикъла от терапията и 5-ма от тях са завършили 6 цикъла. Общо 11 пациенти с 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 betapharm, 7 (43,8%) пациенти са имали траен тромбоцитен отговор (брой $\geq 100 \times 10^9/l$) и 7 (43,8%) са се нуждаели от кръвопреливания при HSCT. 17 от 18 са продължили с HSCT.

Поради дизайна на проучването (малък брой пациенти и различни смущаващи фактори) от това клинично проучване не може да се направи заключение дали Азациитидин betapharm 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 Азациитидин betapharm в сравнение с лечение, различно от противораково при деца и млади възрастни с AML при молекулярен рецидив след CR1.

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

При петима пациенти е установена минимална остатъчна болест (minimal residual disease, MRD) в Ден 84, като 4 пациенти са достигнали или молекулярно стабилизиране (n = 3), или молекулярно подобрение (n = 1), а 1 пациент е имал клиничен рецидив. Шест от 7 пациенти (90% [95% CI = 0,4, 1,0]), лекувани с азациитидин, са подложени на трансплантация на хемопоеични стволови клетки (haematopoietic stem cell transplantation, HSCT).

Поради малкия размер на извадката ефикасността на Азациитидин betapharm 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, азациитидин се абсорбира бързо с върхови плазмени концентрации 750 ng/ml \pm 403 ng/ml, които се достигат 1/2 час след прилагане на дозата (момент на вземане на първите проби). Абсолютната бионаличност на азациитидин след подкожно приложение в сравнение с интравенозно приложение (единични дози от 75 mg/m²) е била около 89% по данни за площта под кривата (AUC).

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

Разпределение

След интравенозно прилагане на дозата, средният обем на разпределение е бил 76 \pm 26 l, а системният клирънс е бил 147 \pm 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

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

Специални популации

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

Педиатрична популация

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

След интравенозно приложение на доза 75 mg/m^2 , Азацитидин betapharm бързо достига C_{max} в рамките на 0,083 часа в популациите с MDS и JMML. Геометричните средни стойности на C_{max} са 1797,5 и 1066,3 ng/ml , а геометричните средни стойности на $\text{AUC}_{0-\infty}$ са 606,9 и 240,2 $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$ 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 l. Оказва се, че общата плазмена експозиция на Азацитидин betapharm е по-висока при участниците с MDS; отбелязана е обаче средна до висока вариативност между пациентите както за AUC, така и за C_{max} .

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

Фармакокинетичните данни от Проучването AZA-JMML-001 са обединени и сравнени с фармакокинетичните данни от 6-ма възрастни участници с MDS, на които е прилаган интравенозно Азацитидин betapharm 75 mg/m^2 в Проучването AZA-2002-BA-002. Средните стойности на C_{max} и AUC_{0-t} за Азацитидин betapharm са сходни между възрастни и педиатрични пациенти след интравенозно приложение (съответно 2750 ng/ml спрямо 2841 ng/ml и 1025 $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$ спрямо 882,1 $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$).

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

След многократно приложение на дози по 100 mg/m², средните геометрични стойности за C_{max} и AUC_{0-tau} в Ден 7 от Цикъл 1 са съответно 1557 ng/ml и 899,6 ng·h/ml, при наблюдавана висока индивидуална вариабилност (CV% съответно 201,6% и 87,8%). 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 l/h и 70,2 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 азациитидин 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. Азациитидин може да бъде приложен на пациенти с бъбречно увреждане без първоначално коригиране на дозата, при условие, че тези пациенти се наблюдават за токсичност, тъй като азациитидин и/или неговите метаболити се екскретират основно чрез бъбреците.

Фармакогеномика

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (Е 421)

6.2 Несъвместимости

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

6.3 Срок на годност

Неразпечатан флакон с прах:

3 години

След приготвяне:

Когато Азациитидин betapharm се разтваря с вода за инжекции, която не е охладена, е доказана химична и физична стабилност при употреба на приготвения лекарствен продукт при 25 °С в продължение на 45 минути и при 2 °С до 8 °С - за 8 часа.

Срокът на годност на приготвения лекарствен продукт може да се удължи, като за реконституиране се използва охладена (2 °С до 8 °С) вода за инжекции. Когато Азациитидин betapharm се разтваря с охладена (2 °С до 8 °С) вода за инжекции, химичната и физичната стабилност при употреба на приготвения лекарствен продукт е доказана при 2 °С до 8 °С в продължение на 22 часа.

От микробиологична гледна точка приготвеният продукт трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, потребителят сам определя времето и условията на съхранение преди употреба, но не трябва да го съхранява повече от 8 часа при 2 °С до 8 °С, когато за реконституиране се използва вода за инжекции, която не е охладена, или не повече от 22 часа, когато за реконституиране се използва охладена (2 °С до 8 °С) вода за инжекции.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Безцветен флакон от стъкло (тип I), запечатан с бромобутилова гумена запушалка и обкатка, съдържащ 100 mg азациитидин.

Опаковка: 1 флакон

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Препоръки за безопасна работа

Азациитидин betapharm 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 приготвения азациитидин с кожата незабавно измийте обилно с вода и сапун.

При контакт с лигавиците изплакнете обилно с вода.

Процедура за приготвяне

Азациитидин betapharm трябва да се разтваря с вода за инжекции. Срокът на годност на приготвения лекарствен продукт може да се продължи, като за реконституиране се използва охладена (2 °C до 8 °C) вода за инжекции. По-долу са дадени подробности за съхранението на приготвения продукт.

1. Необходими са следните консумативи:
флакон(и) азациитидин; флакон(и) вода за инжекции; нестерилни хирургични ръкавици; 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 бавно 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). Приготвеният 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, шипове и затворени системи може да има филтри. Следователно такива системи не трябва да се използват за приложение 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 прокарава разтвор по иглата преди инжектирането, за да се намали честотата на реакциите на мястото на инжектиране.
7. Когато е необходим повече от един флакон, повторете всички изброени по-горе стъпки за приготвяне на суспензията. За дози, изискващи повече от един флакон, дозата трябва да се раздели поравно, напр. доза 150 mg = 6 ml, 2 спринцовки с по 3 ml във всяка спринцовка. Поради задържане във флакона и иглата може да не е възможно да се изтегли цялото количество суспензия от флакона.
8. Съдържанието на спринцовката с дозата трябва да бъде ресуспендирано непосредствено преди прилагането. Преди прилагането пълната с приготвената суспензия спринцовка трябва да се остави за не повече от 30 минути, за да достигне температура от около 20 °C до 25 °C. Ако са минали повече от 30 минути, суспензията трябва да бъде изхвърлена по съответен начин и да се приготви нова доза. За да я ресуспендирате, превъртете енергично спринцовката между дланите си до получаване на хомогенна, мътна суспензия. Суспензията трябва да бъде изхвърлена, ако съдържа големи частици или агломерати.

Съхранение на приготвения продукт

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

Изчисляване на индивидуални дози

Общата доза според телесната повърхност може да се изчисли по следния начин:

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

Следващата таблица представлява само пример за това как да бъдат изчислени индивидуалните дози азациитидин на базата на средната стойност за телесната повърхност от 1,8 m².

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

Начин на приложение

След реконституиране Азацидин betapharm трябва да се инжектира подкожно (въведете иглата под ъгъл от 45° до 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.

Изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

betapharm Arzneimittel GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1416/001

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

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**

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

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

betapharm Arzneimittel GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
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
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Азациитидин betapharm 25 mg/ml прах за инжекционна суспензия
азациитидин

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

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също манитол.

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 приложение 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:

За срока на годност на приготвения лекарствен продукт прочетете листовката.

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

betapharm Arzneimittel GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1416/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

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
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

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

Азацитидин betapharm 25 mg/ml прах за инжекционна суспензия
азацитидин
Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

100 mg

6. ДРУГО

Цитотоксично

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Азацидин betapharm 25 mg/ml прах за инжекционна суспензия азацидин (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 Азацидин betapharm и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Азацидин betapharm
3. Как да използвате Азацидин betapharm
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Азацидин betapharm
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Азацидин betapharm и за какво се използва

Какво представлява Азацидин betapharm

Азацидин betapharm е противораково средство, което принадлежи към група лекарства, наречени „антиметаболити“. Азацидин betapharm съдържа активното вещество „азацидин“.

За какво се използва Азацидин betapharm

Азацидин betapharm се използва при възрастни пациенти, 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 Азацидин betapharm

Азацидин betapharm действа като предотвратява растежа на раковите клетки. Азацидин 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 Азацидин betapharm или защо Ви е предписано това лекарство.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Азацидин betapharm

Не използвайте Азацидин betapharm

- ако сте алергични към азацидин или към някоя от останалите съставки на това

- лекарство (изброени в точка б).
- ако имате напреднал чернодробен рак.
- ако кърмите.

Предупреждения и предпазни мерки

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

- 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 betapharm 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 betapharm 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

Азациитидин betapharm не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст.

Други лекарства и Азациитидин betapharm

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

Бременност, кърмене и фертилитет

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.

Бременност

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

Използвайте ефективен метод на контрацепция по време на лечението и до 3 месеца след това. Незабавно уведомете Вашия лекар, ако забременеете по време на лечението.

Кърмене

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

Фертилитет

Мъжете не трябва да зачеват дете, докато са на лечение с Азациитидин betapharm. Използвайте ефективен метод на контрацепция по време на лечението с това лекарство и до 3 месеца след това.

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 betapharm

Преди да Ви даде Азациитидин betapharm, 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/m^2 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 betapharm 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 при Вас:

- **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 (може 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
- Кръвонасядане
- Обрив
- Червени или лилави петна по кожата Ви
- Болка в корема (коремна болка)
- Сърбеж
- Повишена температура
- Възпаление на носа и гърлото
- 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 (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Кървене в главата Ви
- 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, 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
- Лошо храносмилане
- Летаргия
- Общо неразположение
- Безпокойство
- Обърканост
- Опадане на косата
- 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 (може 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 с температура
- Болезнено разязвяване на кожата (гангренозна пиодермия)
- Възпаление на обвивката на сърцето (перикардит).

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1000 души)

- Суха кашлица
- Безболезнен оток на върха на пръстите (деформация)
- Тумор-лизис синдром – 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.

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 Азацитадин betapharm

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

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.

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 45 минути.

Когато се използва по-късно

Ако суспензията Азацитадин betapharm се приготвя с неохладена вода за инжекции, суспензията трябва да се постави в хладилника (2 °C до 8 °C) веднага след приготвянето и да се съхранява охладена за максимум 8 часа.

Ако суспензията Азацитадин betapharm се приготвя с охладена вода за инжекции (2 °C до 8 °C), суспензията трябва да се постави в хладилника (2 °C до 8 °C) веднага след приготвянето и да се съхранява охладена за максимум 22 часа.

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

При наличие на частици суспензията трябва да бъде изхвърлена.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Азацитадин betapharm

- Активното вещество е азациитидин. Един флакон съдържа 100 mg азациитидин. След разтваряне с 4 ml вода за инжекции приготвената суспензия съдържа 25 mg/ml азациитидин.
- Другата съставка е манитол (E 421).

Как изглежда Азацитадин betapharm и какво съдържа опаковката

Азацитадин betapharm представлява бял до почти бял прах за инжекционна суспензия и се предлага в стъклен флакон, съдържащ 100 mg азациитидин. Всяка опаковка съдържа един флакон.

Притежател на разрешението за употреба и производител

betapharm Arzneimittel GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

betapharm Arzneimittel GmbH
Tél/Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Lietuva

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

България

betapharm Arzneimittel GmbH
Тел.: +49 821 74881 0
info@betapharm.de

Luxembourg/Luxemburg

betapharm Arzneimittel GmbH
Tél/Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Česká republika

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: +49 821 74881 0

Magyarország

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel.: + 49 821 74881 0

info@betapharm.de

Danmark

betapharm Arzneimittel GmbH
Tlf: + 49 821 74881 0

info@betapharm.de

Deutschland

betapharm Arzneimittel GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Tel: + 49 821 74881 0

info@betapharm.de

Eesti

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0

info@betapharm.de

Ελλάδα

betapharm Arzneimittel GmbH
Τηλ: + 49 821 74881 0

info@betapharm.de

España

Reddy Pharma Iberia S.A.U.
Avenida Josep Tarradellas nº 38
E-08029 Barcelona
Tel: + 34 93 355 49 16

spain@drreddys.com

France

Reddy Pharma SAS
9 avenue Edouard Belin
F-92500 Rueil-Malmaison
Tél: + 33 1 85 78 17 25

bertrandduval@drreddys.com

Hrvatska

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0

info@betapharm.de

Ireland

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0

info@betapharm.de

Ísland

betapharm Arzneimittel GmbH
Sími: + 49 821 74881 0

info@betapharm.de

Italia

Dr. Reddy's S.r.l.

info@betapharm.de

Malta

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0

info@betapharm.de

Nederland

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0

info@betapharm.de

Norge

betapharm Arzneimittel GmbH
Tlf: + 49 821 74881 0

info@betapharm.de

Österreich

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0

info@betapharm.de

Polska

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel.: + 49 821 74881 0

info@betapharm.de

Portugal

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0

info@betapharm.de

România

Dr. Reddy's Laboratories Romania SRL
Nicolae Caramfil st., No. 71-73, 5th floor
Bucharest 1

014142-RO

Tel: + 4021 224 0032

office@drreddys.ro

Slovenija

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0

info@betapharm.de

Slovenská republika

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0

info@betapharm.de

Suomi/Finland

betapharm Arzneimittel GmbH

Piazza Santa Maria Beltrade, 1
I-20123 Milano
Tel: + 39(0)2 70106808
infoitaly@drreddys.com

Puh/Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Κόλπος
betapharm Arzneimittel GmbH
Τηλ: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Sverige
betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Latvija
betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

United Kingdom (Northern Ireland)
Dr. Reddy's Laboratories (UK) Limited
6 Riverview Road, East Riding Of Yorkshire
HU17 0LD Beverley
Tel: + 44(0)1482 389858
customerseviceuk@drreddys.com

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

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

Препоръки за безопасна работа

Азацитидин betapharm е цитотоксичен лекарствен продукт и подобно на други потенциално цитотоксични съставки е необходимо внимание при работата и приготвянето на суспензията азацитидин.

Трябва да се прилагат процедурите за правилна работа и изхвърляне на антитуморни лекарствени продукти.

При контакт на приготвения азацитидин 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 (вж. "Процедура за приготвяне").

Процедура за приготвяне

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

1. Необходими са следните консумативи:
флакон(и) азацитидин; флакон(и) вода за инжекции; нестерилни хирургични ръкавици; напоени със спирт памучета; инжекционна спринцовка(и) от 5 ml с игла(и).
2. Изтеглете 4 ml вода за инжекции в спринцовката, като изгоните всички въздух от спринцовката.
3. Въведете иглата на спринцовката, съдържаща 4 ml вода за инжекции, през гумената запушалка на флакона с азацитидин и бавно инжектирайте водата за инжекции във флакона.
4. След като отстраните спринцовката и иглата, разклатете енергично флакона до получаване на хомогенна мътна суспензия. След разтварянето всеки милилитър от суспензията ще съдържа 25 mg азацитидин (100 mg/4 ml). Приготвеният продукт представлява хомогенна, мътна суспензия, без агломерати. Суспензията трябва да бъде

изхвърлена, ако съдържа големи частици или агломерати. Не филтрувайте суспензията след разтваряне, тъй като това може да отстрани активното вещество. Трябва да се има предвид, че в някои адаптори, игли и затворени системи може да има филтри. Следователно такива системи не трябва да се използват за прилагане на лекарствения продукт след разтваряне.

5. Почистете гумената запушалка и прободете с нова игла и спринцовка 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 25-G) и я закрепете стабилно на спринцовката. Не трябва да се прокарва разтвор по иглата преди инжектирането, за да се намали честотата на реакциите на мястото на инжектиране.
7. Когато е необходим повече от един флакон, повторете всички изброени по-горе стъпки за приготвяне на суспензията. За дози, изискващи повече от един флакон, дозата трябва да се раздели поравно, напр. доза 150 mg = 6 ml, 2 спринцовки с по 3 ml във всяка спринцовка. Поради задържане във флакона и иглата може да не е възможно да се изтегли цялото количество суспензия от флакона.
8. Съдържанието на спринцовката с дозата трябва да бъде ресуспендирано непосредствено преди прилагането. Температурата на суспензията в момента на инжектирането трябва да е около 20 °C до 25 °C. За да я ресуспендирате, превъртете енергично спринцовката между дланите си до получаване на хомогенна, мътна суспензия. Суспензията трябва да бъде изхвърлена, ако съдържа големи частици или агломерати.

Съхранение на приготвения продукт

За непосредствена употреба

Суспензията Азациадин betapharm може да се приготви непосредствено преди употреба и приготвената суспензия трябва да се приложи в рамките на 45 минути. Ако са минали повече от 45 минути, приготвената суспензия трябва да бъде изхвърлена по съответен начин и да се приготви нова доза.

За по-късна употреба

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

Когато се разтваря с охладена (2 °C до 8 °C) вода за инжекции, приготвената суспензия трябва да се постави в хладилник (2 °C до 8 °C) веднага след разтварянето и да се съхранява в хладилник за максимум 22 часа. Ако е престояла в хладилника повече от 22 часа, суспензията трябва да бъде изхвърлена по съответен начин и да се приготви нова доза.

Преди прилагането пълната с приготвената суспензия спринцовка трябва да се остави за не повече от 30 минути, за да достигне температура от около 20 °C до 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 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 азациадин на базата на средната стойност за телесната повърхност от 1,8 m².

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

Начин на приложение

Не филтрувайте суспензията след разтваряне.

След разтваряне Азацитадин betapharm трябва да се инжектира подкожно (въведете иглата под ъгъл от 45° до 90°) с игла 25-G в мишницата, бедрото или корема.

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

Местата на инжектиране трябва да се редуват. Следващите инжекции трябва да се правят на поне 2,5 cm от мястото на поставяне на предишните и никога в области, които са чувствителни, с кръвонасядания, зачервени или уплътнени.

Изхвърляне

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