

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Azacitidine STADA, 25 mg/mL, proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań.

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 100 mg azacytydyny. Po przygotowaniu każdy mL zawiesiny zawiera 25 mg azacytydyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań.

Biały liofilizowany zbrylony proszek lub proszek.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Azacitidine STADA jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów, niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT) z:

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Azacitidine STADA powinno być rozpoczęte, a następnie kontrolowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu chemioterapeutyków. Pacjentom należy podać premedykację w postaci leków przeciwwymiotnych, aby zapobiec nudnościom i wymiotom.

##### Dawkowanie

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

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

Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia odpowiedzi i (lub) toksyczności hematologicznej oraz toksyczności dla nerek (patrz punkt 4.4); może być konieczne opóźnienie rozpoczęcia następnego cyklu lub zmniejszenie dawki w sposób opisany poniżej.

Produktu leczniczego Azacitidine STADA nie należy stosować zamiennie z azacytydyną podawaną doustnie. Ze względu na różnice w ekspozycji, zalecenia dotyczące dawkowania i schemat stosowania azacytydyny podawanej doustnie różnią się od zaleceń dotyczących azacytydyny do wstrzykiwań. Zaleca się, aby personel medyczny zweryfikował nazwę produktu leczniczego, dawkę i drogę podania.

#### Testy laboratoryjne

Przed każdym rozpoczęciem leczenia i każdym cyklem leczenia należy wykonać testy czynnościowe wątroby, oznaczyć stężenie kreatyniny oraz dwuwęglanów w surowicy. Pełną morfologię krwi należy wykonać przed rozpoczęciem terapii oraz odpowiednio do potrzeb, w celu kontrolowania odpowiedzi i toksyczności, ale nie rzadziej, niż przed każdym cyklem leczenia.

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

Toksyczność hematologiczna jest definiowana jako najniższa wartość (nadir) osiągnięta w danym cyklu, jeśli liczba płytek wynosi  $\leq 50,0 \times 10^9/l$  i (lub) liczba bezwzględna neutrofili (ang. *absolute neutrophil count*, ANC) wynosi  $\leq 1 \times 10^9/l$ .

Regeneracja jest definiowana jako zwiększenie linii komórkowej(-ych), dla której(-ych) zaobserwowano toksyczność hematologiczną, przynajmniej o połowę bezwzględnej różnicy między wartością nadiru i liczbą początkową plus wartość nadiru (tj. liczba krwinek w momencie regeneracji  $\geq$  wartość nadiru +  $(0,5 \times [\text{liczba początkowa} - \text{wartość nadiru}])$ ).

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

W przypadku zaobserwowania toksyczności hematologicznej po leczeniu produktem Azacitidine STADA, należy opóźnić następny cykl leczenia, aż do osiągnięcia regeneracji liczby płytek krwi i ANC. Jeśli regeneracja nastąpiła w ciągu 14 dni, dostosowanie dawki nie jest konieczne. Jednak, jeśli regeneracja nie nastąpiła w ciągu 14 dni, należy zmniejszyć dawkę zgodnie z poniższą tabelą. Po zmodyfikowaniu dawki, czas trwania cyklu powinien powrócić do 28 dni.

| Wartość nadiru w cyklu  |                                 | Dawka w następnym cyklu, jeśli regeneracja* nie nastąpiła w ciągu 14 dni (%) |
|-------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| ANC ( $\times 10^9/l$ ) | Płytki krwi ( $\times 10^9/l$ ) |                                                                              |
| $\leq 1,0$              | $\leq 50,0$                     | 50%                                                                          |
| $> 1,0$                 | $> 50,0$                        | 100%                                                                         |

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

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

Jeśli po leczeniu produktem Azacitidine STADA zmniejszenie WBC lub ANC lub płytek krwi w porównaniu z wartościami przed leczeniem wynosi  $\leq 50\%$  lub więcej niż  $50\%$ , ale z poprawą w różnicowaniu którejkolwiek z linii komórek, nie należy opóźniać następnego cyklu, ani dostosowywać dawki.

Jeśli zmniejszenie WBC lub ANC lub płytek krwi w porównaniu z wartościami przed leczeniem jest większe niż  $50\%$  bez poprawy w różnicowaniu linii komórek, należy opóźnić następny cykl leczenia produktem Azacitidine STADA do osiągnięcia regeneracji liczby płytek krwi i ANC. Jeśli regeneracja nastąpiła w ciągu 14 dni, dostosowanie dawki nie jest konieczne. Jednak, jeśli regeneracja nie nastąpiła w ciągu 14 dni, należy ocenić komórkowość szpiku kostnego. Jeśli komórkowość szpiku kostnego wynosi  $> 50\%$ , nie należy dostosowywać dawki. Jeśli komórkowość szpiku kostnego wynosi  $\leq 50\%$ , należy opóźnić leczenie i zmniejszyć dawkę zgodnie z poniższą tabelą:

| Komórkowość szpiku kostnego | Dawka w kolejnym cyklu, jeśli regeneracja nie jest osiągnięta w ciągu 14 dni (%) |                         |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
|                             | Regeneracja* $\leq 21$ dni                                                       | Regeneracja* $> 21$ dni |

|        |      |     |
|--------|------|-----|
| 15-50% | 100% | 50% |
| < 15%  | 100% | 33% |

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

Po modyfikacji dawki czas trwania następnego cyklu powinien powrócić do 28 dni.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Brak szczególnych zaleceń dotyczących dostosowania dawki. U pacjentów w podeszłym wieku występuje większe prawdopodobieństwo zmniejszonej czynności nerek, dlatego u tych pacjentów może być użyteczne kontrolowanie czynności nerek.

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

Azacytydyna może być podawana pacjentom z zaburzeniami czynności nerek bez dostosowywania dawki początkowej (patrz punkt 5.2). Jeśli wystąpi niewyjaśnione zmniejszenie stężenia dwuwęglanów w surowicy poniżej 20 mmol/l, należy zmniejszyć dawkę o 50% w kolejnym cyklu. Jeśli wystąpi niewyjaśnione zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy lub azotu mocznikowego we krwi (ang. *blood urea nitrogen*, BUN) do wartości  $\geq 2$ -krotności wartości początkowych i powyżej górnej granicy normy (GGN), należy opóźnić następny cykl do czasu, gdy wartości powrócą do normy lub do wartości początkowych, oraz zmniejszyć dawkę o 50% w następnym cyklu leczenia (patrz punkt 4.4).

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

Nie przeprowadzono formalnych badań u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4). Należy uważnie obserwować pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby w celu wykrycia wystąpienia działań niepożądanych. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby występującymi przed rozpoczęciem leczenia nie zaleca się szczególnej modyfikacji dawki początkowej; późniejsze modyfikacje dawek powinny być oparte na hematologicznych wartościach laboratoryjnych. Produkt leczniczy Azacitidine STADA jest przeciwwskazany u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).

##### *Dzieci i młodzież*

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

#### Sposób podawania

Przygotowany produkt leczniczy Azacitidine STADA należy wstrzykiwać podskórnie w ramię, udo lub brzuch. Należy zmieniać miejsca wstrzyknięcia. Nowe wstrzyknięcie należy podawać przynajmniej 2,5 cm od poprzedniego miejsca i nigdy nie wstrzykiwać w miejsca drażliwe, zasiniaczone, zaczerwienione lub stwardniałe.

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Zaawansowane nowotwory złośliwe wątroby (patrz punkt 4.4).
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Toksyczność hematologiczna

Leczenie azacytydyną jest związane z występowaniem niedokrwistości, neutropenii i małopłytkowości, szczególnie podczas dwóch pierwszych cykli (patrz punkt 4.8). Należy

wykonywać pełną morfologię krwi odpowiednio do potrzeb, w celu kontrolowania odpowiedzi i toksyczności, jednak nie rzadziej niż przed każdym cyklem leczenia. Po podaniu zalecanej dawki dla pierwszego cyklu, należy zmniejszyć dawkę dla kolejnych cykli lub opóźnić jej podanie w oparciu o wartości nadiru i odpowiedź hematologiczną (patrz punkt 4.2). Należy poinformować pacjentów, aby niezwłocznie zgłaszali epizody gorączki. Pacjenci oraz lekarze powinni także zwracać uwagę na objawy przedmiotowe i podmiotowe krwawienia.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono formalnych badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z rozległym obciążeniem nowotworem z powodu przerzutów zgłaszano występowanie postępującej śpiączki wątrobowej i zgonów podczas leczenia azacytydyną, w szczególności u tych, u których początkowe stężenie albuminy w surowicy wynosiło  $< 30$  g/l. Azacytydyna jest przeciwwskazana u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi wątroby (patrz punkt 4.3).

#### Zaburzenia czynności nerek

Zaburzenia nerkowe, począwszy od zwiększonego stężenia kreatyniny w surowicy do niewydolności nerek i zgonu, zgłaszano u pacjentów leczonych stosowaną dożylnie azacytydyną w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami. Dodatkowo, u 5 pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową leczonych azacytydyną i etopozydem, rozwinęła się nerkowa kwasica cewkowa, definiowana jako zmniejszenie stężenia dwuwęglanów w surowicy  $< 20$  mmol/l związane z zasadowym odczynem moczu i hipokaliemią (stężenie potasu w surowicy  $< 3$  mmol/l). Jeśli wystąpi niewyjaśnione zmniejszenie stężenia dwuwęglanów ( $< 20$  mmol/l) lub zwiększenie stężenia kreatyniny lub BUN w surowicy, należy zmniejszyć dawkę lub opóźnić podanie (patrz punkt 4.2).

Należy poinformować pacjentów, aby natychmiast zgłaszali lekarzowi wystąpienie skąpomoczu i bezmoczu.

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

#### Testy laboratoryjne

Przed rozpoczęciem leczenia i przed każdym cyklem należy wykonać testy czynnościowe wątroby, oznaczyć stężenie kreatyniny i dwuwęglanów w surowicy. Pełną morfologię krwi należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia i odpowiednio do potrzeb w celu kontrolowania odpowiedzi i toksyczności, jednak nie rzadziej, niż przed każdym cyklem leczenia, patrz także punkt 4.8.

#### Choroby serca i płuc

Pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca, klinicznie niestabilną chorobą serca lub chorobą płuc w wywiadzie, byli wykluczeni z głównych badań rejestracyjnych (AZA PH GL 2003 CL 001 i AZA-AML-001), dlatego nie ustalono bezpieczeństwa stosowania oraz skuteczności azacytydyny w tej grupie pacjentów. Najnowsze dane z badań klinicznych u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego lub płuc w wywiadzie wykazały istotnie zwiększoną częstość zdarzeń dotyczących serca w związku ze stosowaniem azacytydyny (patrz punkt 4.8). Dlatego zaleca się zachowanie ostrożności przy przepisywaniu azacytydyny tym pacjentom. Należy rozważyć przeprowadzenie oceny wydolności krążeniowo-oddechowej przed leczeniem i w jego trakcie.

#### Martwicze zapalenie powięzi

U pacjentów leczonych azacytydyną zgłaszano przypadki martwiczego zapalenia powięzi, w tym przypadki zakończone zgonem. Jeśli u pacjentów rozwinie się martwicze zapalenie powięzi, należy przerwać leczenie azacytydyną i bezzwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie.

#### Zespół rozpadu guza

Ryzyko zespołu rozpadu guza dotyczy pacjentów z dużym rozmiarem guza przed zastosowaniem leczenia. Należy ściśle obserwować tych pacjentów i podjąć u nich odpowiednie środki ostrożności.

### Zespół różnicowania

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

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

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

Istotne klinicznie działanie azacytydyny, hamujące lub indukujące izoenzymy cytochromu P450 są mało prawdopodobne (patrz punkt 5.2).

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych dotyczących interakcji lekowych z azacytydyną.

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

### Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja kobiet i mężczyzn

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i do 6 miesięcy po okresie leczenia. Należy zalecić mężczyznom, aby podczas leczenia nie spłodzili dziecka oraz poinformować o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji w trakcie leczenia i do 3 miesięcy po okresie leczenia.

### Ciąża

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania azacytydyny u kobiet w ciąży. Badania na myszach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko u ludzi nie jest znane. W oparciu o wyniki badań na zwierzętach oraz mechanizm działania azacytydyny, nie należy jej stosować w czasie ciąży, szczególnie w pierwszym trymestrze, chyba że jest to wyraźnie konieczne. W każdym indywidualnym przypadku należy rozważyć stosunek korzyści z leczenia do możliwego ryzyka dla płodu.

### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy azacytydyna i (lub) jej metabolity przenikają do mleka kobiecego. Karmienie piersią jest przeciwwskazane podczas leczenia azacytydyną, ze względu na możliwe ciężkie działania niepożądane u karmionego dziecka.

### Płodność

Nie ma danych dotyczących wpływu azacytydyny na płodność u ludzi. U zwierząt udokumentowano działania niepożądane związane ze stosowaniem azacytydyny, wpływające na płodność u samców (patrz punkt 5.3). Przed rozpoczęciem leczenia należy doradzić pacjentom płci męskiej, aby zasięgnęli porady na temat przechowywania nasienia.

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

Azacytydyna ma niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zgłaszano zmęczenie podczas stosowania azacytydyny. Z tego względu zalecane jest zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Działania niepożądane uznawane za możliwe lub prawdopodobnie związane z podawaniem azacytydyny, wystąpiły u 97% pacjentów.

Najczęściej występujące ciężkie działania niepożądane, zaobserwowane w kluczowym badaniu (AZA PH GL 2003 CL 001) obejmowały gorączkę neutropeniczną (8,0%) oraz niedokrwistość (2,3%), działania te zgłaszano również w badaniach wspomagających (CALGB 9221 oraz CALGB 8921). Inne ciężkie działania niepożądane obserwowane w tych 3 badaniach obejmowały zakażenia takie jak posocznica neutropeniczna (0,8%) i zapalenie płuc (2,5%) (w niektórych przypadkach zakończone zgonem), małopłytkowość (3,5%), reakcje nadwrażliwości (0,25%) i zdarzenia krwotoczne (np. krwotok mózgowy [0,5%], krwotok żołądkowo-jelitowy [0,8%] oraz krwotok śródczaszkowy [0,5%]).

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

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

Najczęściej występujące ciężkie działania niepożądane ( $\geq 10\%$ ), zaobserwowane w badaniu AZA-AML-001 w grupie leczonej azacytydyną obejmowały gorączkę neutropeniczną (25,0%), zapalenie płuc (20,3%) oraz gorączkę (10,6%). Inne, rzadziej zgłaszane, ciężkie działania niepożądane w grupie leczonej azacytydyną obejmowały posocznicę (5,1%), niedokrwistość (4,2%), posocznicę neutropeniczną (3,0%), zakażenie dróg moczowych (3,0%), małopłytkowość (2,5%), neutropenię (2,1%), zapalenie tkanki łącznej (2,1%), zawroty głowy (2,1%) oraz duszność (2,1%).

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

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższa Tabela 1 przedstawia działania niepożądane związane z leczeniem azacytydyną, pochodzące z głównych badań klinicznych dotyczących MDS i AML oraz z obserwacji po wprowadzeniu produktu zawierającego azacytydynę do obrotu.

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

**Tabela 1: Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z MDS lub AML leczonych azacytydyną (pochodzące z badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu)**

| Klasyfikacja układów i narządów    | Bardzo często                                             | Często                                                           | Niezbyt często | Rzadko | Częstość nieznana                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------|--------|-----------------------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Zapalenie płuc* (w tym bakteryjne, wirusowe i grzybicze), | Posocznica* (w tym bakteryjna, wirusowa i grzybicza), posocznica |                |        | martwiczce<br>Zapalenie powięzi*. |

|                                                                             |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                         |                      |                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------|---------------------------------------|
|                                                                             | zapalenie nosogardzieli.                                                           | neutropeniczna*, zakażenie dróg oddechowych (w tym górnych dróg oddechowych i oskrzeli), zakażenie dróg moczowych, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie uchyłków, grzybica jamy ustnej, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej nosa, opryszczka pospolita, zakażenie skóry. |                         |                      |                                       |
| <b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b> |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                         |                      | Zespół różnicowania <sup>*, a</sup> . |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>                                   | Gorączka neutropeniczna*, neutropenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość. | Pancytopenia*, niewydolność szpiku kostnego.                                                                                                                                                                                                                                                    |                         |                      |                                       |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>                                   |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Reakcje nadwrażliwości. |                      |                                       |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>                                  | Anoreksja, zmniejszone łaknienie, hipokaliemia.                                    | Odwodnienie.                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                         | Zespół rozpadu guza. |                                       |
| <b>Zaburzenia psychiczne</b>                                                | Bezsennaść.                                                                        | Stan splątania, lęk.                                                                                                                                                                                                                                                                            |                         |                      |                                       |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                                          | Zawroty głowy, ból głowy.                                                          | Krwotok śródczaszkowy*, omdlenie, senność, letarg.                                                                                                                                                                                                                                              |                         |                      |                                       |
| <b>Zaburzenia oka</b>                                                       |                                                                                    | Krwotok oczny, krwotok spojówkowy.                                                                                                                                                                                                                                                              |                         |                      |                                       |
| <b>Zaburzenia serca</b>                                                     |                                                                                    | Wysiłek osierdziowy.                                                                                                                                                                                                                                                                            | Zapalenie osierdzia.    |                      |                                       |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>                                                |                                                                                    | Niedociśnienie tętnicze*, nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne, krwiaki.                                                                                                                                                                                                         |                         |                      |                                       |

|                                                                       |                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                  |                                                           |                         |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------|
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> | Duszność, krwawienie z nosa.                                                                                                                          | Wysięk opłucnowy, duszność wysiłkowa, ból gardła i krtani.                                                                                                                        |                                                                                                                  | Choroba śródmiąższowa płuc.                               |                         |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     | Biegunka, wymioty, zaparcia, nudności, ból brzucha (w tym dyskomfort brzucha i nadbrzusza).                                                           | Krwotok żołądkowo-jelitowy* (w tym krwotok z jamy ustnej), krwotok hemoroidalny, zapalenie jamy ustnej, krwawienie dziąseł, niestrawność.                                         |                                                                                                                  |                                                           |                         |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>                           |                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                   | Niewydolność wątroby*, postępująca śpiączka wątrobowa.                                                           |                                                           |                         |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>                           | Wybroczyny, świąd (w tym uogólniony), wysypka, podskórne wylewy krwawe.                                                                               | Plamica, łysienie, pokrzywka, rumień, wysypka plamista.                                                                                                                           | Ostra gorączkowa dermataza neutrofilowa, ropne zgorzelinowe zapalenie skóry (łac. <i>pyoderma gangrenosum</i> ). |                                                           | Zapalenie naczyń skóry. |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>              | Bóle stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe (w tym pleców, kości i ból w kończynie).                                                                      | Skurcze mięśni, bóle mięśniowe.                                                                                                                                                   |                                                                                                                  |                                                           |                         |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                              |                                                                                                                                                       | Niewydolność nerek*, krwimocz, podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy.                                                                                                        | Nerkowa kwasica kanalikowa.                                                                                      |                                                           |                         |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>                    | Gorączka*, zmęczenie, osłabienie, bóle w klatce piersiowej, rumień w miejscu podania, ból w miejscu podania, odczyn w miejscu podania (nieokreślony). | Siniaki, krwiaki, stwardnienie, wysypka, świąd, stan zapalny, odbarwienie, guzki i krwotok (w miejscu podania), złe samopoczucie, dreszcze, krwawienie w miejscu wkłucia cewnika. |                                                                                                                  | Martwica miejsca wstrzyknięcia (w miejscu wstrzyknięcia). |                         |
| <b>Badania diagnostyczne</b>                                          | Zmniejszenie masy ciała.                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                  |                                                           |                         |



\* = zgłaszano rzadko przypadki śmiertelne

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

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Hematologiczne działania niepożądane*

Najczęściej zgłaszane ( $\geq 10\%$ ) hematologiczne działania niepożądane związane z leczeniem azacytydyną obejmują niedokrwistość, małopłytkowość, neutropenię, gorączkę neutropeniczną i leukopenię, które były zazwyczaj stopnia 3. lub 4. Ryzyko wystąpienia tych zdarzeń jest większe podczas pierwszych 2 cykli, po czym u pacjentów z przywróconą czynnością układu krwiotwórczego występują one z mniejszą częstością.

W przypadku większości hematologicznych działań niepożądanych, zastosowano rutynowe kontrole pełnej morfologii krwi i opóźnienie podawania azacytydyny w następnym cyklu, profilaktyczną antybiotykoterapię i (lub) w razie potrzeby podawanie czynników wzrostu (np. G-CSF) w neutropenii, oraz przetoczenia krwi w niedokrwistości lub małopłytkowości.

#### *Zakażenia*

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

#### *Krwawienia*

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

#### *Nadwrażliwość*

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

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

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

#### *Działania niepożądane żołądkowo-jelitowe*

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

#### *Działania niepożądane dotyczące nerek*

U pacjentów leczonych azacytydyną zgłaszano zaburzenia czynności nerek, począwszy

od zwiększonego stężenia kreatyniny w surowicy oraz krwimoczu, po nerkową kwasicę kanalikową, niewydolność nerek i zgon (patrz punkt 4.4).

#### *Działania niepożądane dotyczące wątroby*

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

#### *Zdarzenia dotyczące serca*

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

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

#### *Dzieci i młodzież*

W badaniu AZA-JMML-001 azacytydyną leczono 28 pacjentów pediatrycznych (w wieku od jednego miesiąca do mniej niż 18 lat) z MDS ( $n = 10$ ) albo młodzieńczą białaczką mielomonocytową (ang. *juvenile myelomonocytic leukaemia*, JMML;  $n = 18$ ; patrz punkt 5.1).

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

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

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

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

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

## **4.9 Przedawkowanie**

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

W przypadku przedawkowania, pacjenta należy obserwować wykonując odpowiednie badania krwi, oraz w razie potrzeby podać mu leczenie wspomagające. Nie jest znane antidotum na przedawkowanie azacytydyny.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, analogi pirymidyn Kod ATC: L01BC07

#### Mechanizm działania

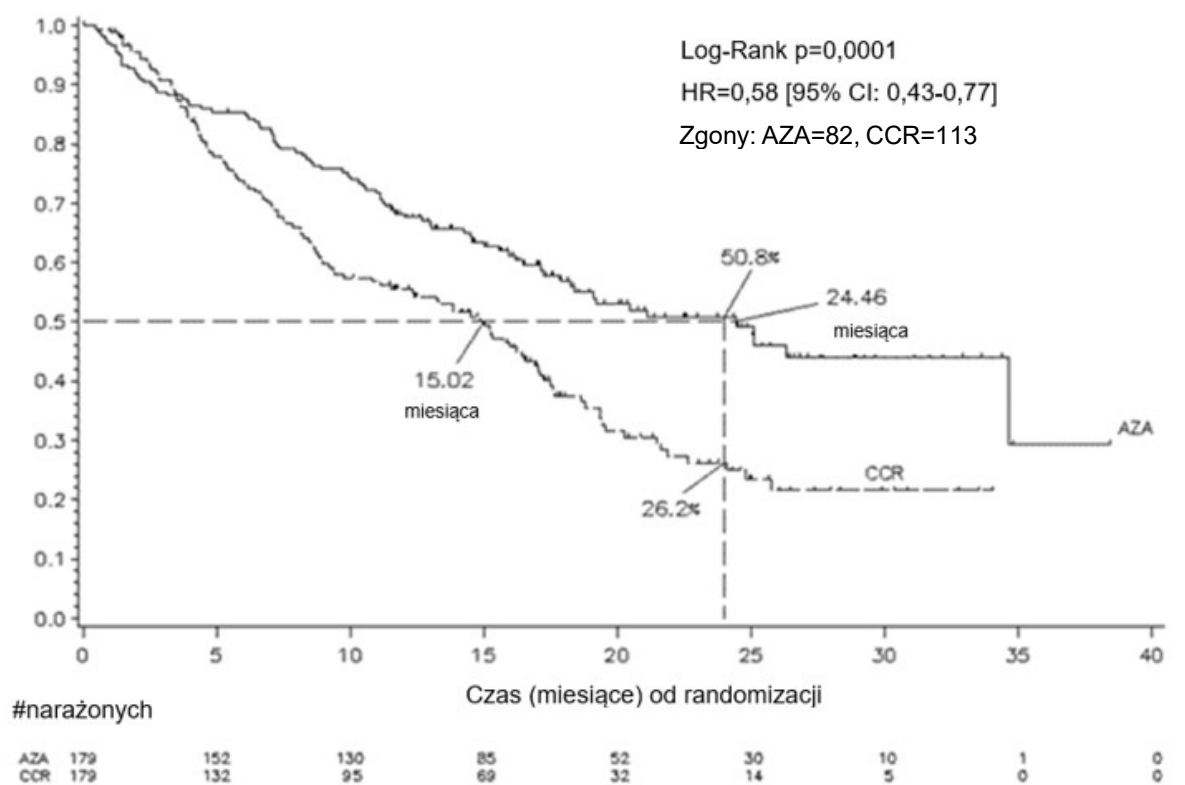
Uważa się, że azacytydyna działa przeciwnowotworowo poprzez wiele mechanizmów, w tym cytotoksyczność wobec nieprawidłowych komórek krwiotwórczych w szpiku kostnym i hipometylację DNA. Działania cytotoksyczne azacytydyny mogą wynikać z wielu mechanizmów, w tym zahamowania syntezy DNA, RNA i białek, włączenia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

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania azacytydyny badano w międzynarodowym, wieloośrodkowym, kontrolowanym, prowadzonym metodą otwartej próby, randomizowanym badaniu porównawczym fazy 3. w grupach równoległych (AZA PH GL 2003 CL 001) z udziałem dorosłych pacjentów z: MDS o pośrednim-2 i wysokim ryzyku zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (IPSS), niedokrwistością oporną na leczenie z nadmiarem blastów (ang. *refractory anaemia with excess blasts*, RAEB), niedokrwistością oporną na leczenie z nadmiarem blastów w okresie transformacji (ang. *refractory anaemia with excess blasts in transformation*, RAEB-T) oraz zmodyfikowaną przewlekłą białaczką mielomonocytową (ang. *modified chronic myelomonocytic leukaemia*, mCMML) zgodnie z systemem klasyfikacji French American British (FAB). Pacjenci z RAEB-T (21-30% blastów) są obecnie uznawani według aktualnej klasyfikacji WHO za pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML). Azacytydynę i najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*, BSC) (n = 179) porównywano z konwencjonalnymi metodami leczenia (ang. *conventional care regimens*, CCR). CCR składało się z samego BSC (n = 105), cytarabiny w małych dawkach i BSC (n = 49), lub standardowej chemioterapii indukcyjnej i BSC (n = 25). Przed randomizacją pacjenci byli wstępnie przydzielani przez lekarza prowadzącego do jednej z 3 metod CCR. Leczenie wstępnie wybrane przez lekarza prowadzącego otrzymywali pacjenci, którzy nie zostali przydzieleni losowo do otrzymywania azacytydyny. Jednym z kryteriów włączenia był stan pacjentów wg. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) w zakresie 0-2. Pacjenci z wtórnym MDS byli wykluczeni z badania. Pierwszorzędnym parametrem końcowym badania była całkowita przeżywalność. Azacytydyna była podawana podskórną w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę przez 7 dni, po czym następował okres przerwy trwający 21 dni (28-dniowy cykl leczenia), przez medianę 9 cykli (zakres = 1-39) i przez średnio 10,2 cyklu. W populacji włączonej do badania (ang. *Intent to Treat*, ITT) mediana wieku wynosiła 69 lat (zakres od 38 do 88 lat).

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



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

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

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

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

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

Leczenie azacytydyną było również związane ze zmniejszeniem częstości występowania cytopenii i powiązanych z nimi objawów. Leczenie azacytydyną prowadziło do zmniejszenia zapotrzebowania na przetoczenia czerwonych krwinek i płytek krwi. W grupie otrzymującej azacytydynę, spośród pacjentów zależnych od przetoczeń czerwonych krwinek na początku badania, 45,0% pacjentów stało

się niezależnych od przetoczeń czerwonych krwinek podczas okresu leczenia, w porównaniu z 11,4% pacjentów w złożonej grupie leczonej CCR (statystycznie istotna ( $p < 0,0001$ ) różnica wynosząca 33,6% [95% CI: 22,4; 44,6]). U pacjentów, którzy na początku byli zależni od przetoczeń czerwonych krwinek i stali się niezależni od nich, mediana czasu trwania niezależności od przetoczeń czerwonych krwinek, w grupie otrzymującej azacytydynę wynosiła 13 miesięcy.

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

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

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

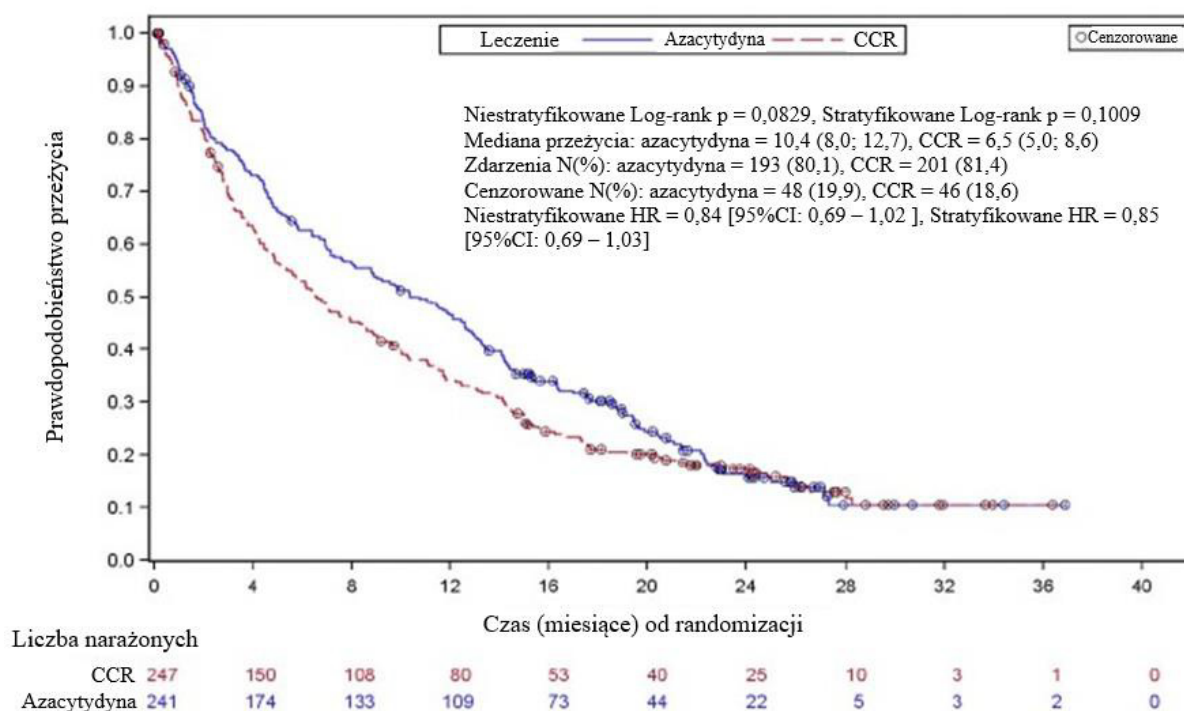
Przedstawione poniżej wyniki dotyczą populacji ITT badania AZA-AML-001 (zatwierdzone wskazania, patrz punkt 4.1).

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania azacytydyny oceniono w międzynarodowym, wieloośrodkowym, kontrolowanym, otwartym badaniu klinicznym fazy 3. z grupami równoległymi, w grupie pacjentów w wieku 65 lat i starszych z nowo rozpoznaną pierwotną lub wtórną AML z > 30% blastów w szpiku zgodnie z klasyfikacją WHO, niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Azacytydynę z BSC ( $n = 241$ ) porównywano z CCR. CCR składało się z samego BSC ( $n = 45$ ), cytarabiny w małych dawkach z BSC ( $n = 158$ ) lub standardowej intensywnej chemioterapii złożonej z cytarabiny i antracykliny oraz BSC ( $n = 44$ ). Przed randomizacją pacjenci byli wstępnie przydzielani przez lekarza prowadzącego do jednej z 3 metod CCR. Leczenie wstępnie wybrane przez lekarza prowadzącego otrzymywali pacjenci, którzy nie zostali przydzieleni losowo do otrzymywania azacytydyny. Wśród kryteriów włączenia był stan pacjentów wg ECOG w zakresie 0-2 oraz umiarkowane lub duże ryzyko wynikające z nieprawidłowości cytogenetycznych. Pierwszorzędowym parametrem końcowym badania była przeżywalność ogółem.

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

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

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



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

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

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

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

odnośnie czasu przeżycia wykazano również u pacjentów, którzy nie uzyskali całkowitej odpowiedzi po leczeniu azacytydyną w porównaniu do CCR.

Leczenie azacytydyną wpływało na poprawę wyników morfologii krwi obwodowej oraz prowadziło do obniżenia potrzeby przetoczeń czerwonych krwinek i płytek krwi. Pacjenta określano jako zależnego od przetoczeń czerwonych krwinek lub płytek krwi na początku badania, jeśli miał jedno lub więcej przetoczeń czerwonych krwinek lub płytek krwi w ciągu 56 dni (8 tygodni) przed randomizacją. Pacjenta określano jako niezależnego od przetoczeń czerwonych krwinek lub płytek krwi w okresie leczenia, jeśli u pacjenta nie przeprowadzono żadnego przetoczenia czerwonych krwinek lub płytek krwi w ciągu kolejnych 56 dni podczas okresu obserwacji.

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

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

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

### *Dzieci i młodzież*

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

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

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

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

przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. U 17 z 18 pacjentów przeprowadzono następnie przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych.

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

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

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

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

Z powodu małej liczebności próby nie można określić skuteczności azacytydyny w leczeniu AML u pacjentów pediatrycznych.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa znajdują się w punkcie 4.8.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Po podskórnym podaniu pojedynczej dawki 75 mg/m<sup>2</sup> pc. azacytydyna była szybko wchłaniana z uzyskaniem maksymalnych stężeń w osoczu wynoszących 750 ± 403 ng/mL po 0,5 godz. od podania dawki (pierwszy punkt pobierania próbek). Całkowita dostępność biologiczna azacytydyny po podaniu podskórnym względem podania dożylnego (pojedyncze dawki 75 mg/m<sup>2</sup> pc.) wynosiła około 89% w oparciu o pole powierzchni pod krzywą (AUC).

Pole powierzchni pod krzywą oraz maksymalne stężenie w osoczu (C<sub>max</sub>) po podaniu podskórnym azacytydyny były w przybliżeniu proporcjonalne w zakresie dawek od 25 do 100 mg/m<sup>2</sup> pc.

### Dystrybucja

Po dożylnym podaniu średnia objętość dystrybucji wynosiła 76 ± 26 l, a klirens układowy wynosił 147 ± 47 l/godz.

### Metabolizm

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

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



przez azacytydynę w stężeniach klinicznie osiągalnych w osoczu jest mało prawdopodobne.

#### Wydalanie

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

#### Specjalne grupy pacjentów

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

#### *Dzieci i młodzież*

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

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

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

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

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

Po podaniu dawek wielokrotnych  $100 \text{ mg/m}^2$  średnie geometryczne dla wartości  $C_{\max}$  i  $\text{AUC}_{0-\tau}$  w dniu 7. Cyklu 1. wyniosły odpowiednio 1557 ng/mL i 899,6 ng h/mL, z obserwowaną dużą zmiennością międzyosobniczą (CV% odpowiednio 201,6% i 87,8%). Azacytydyna szybko osiągnęła wartość  $C_{\max}$ , z medianą czasu wynoszącą 0,090 godzin po podaniu dożylnym, a wartość spadała przy średniej geometrycznej  $t_{1/2}$  wynoszącej 0,380 godzin. Średnia geometryczna klirensu i objętości dystrybucji wyniosła odpowiednio 127,2 l/h i 70,2 l.

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

#### Niewydolność nerek

Niewydolność nerek nie ma istotnego wpływu na ekspozycję na azacytydynę po pojedynczym ani wielokrotnym podaniu podskórnym. Po podaniu podskórnym pojedynczej dawki  $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ ,

średnie wartości ekspozycji (AUC oraz  $C_{max}$ ) u pacjentów z łagodną, umiarkowaną oraz ciężką niewydolnością nerek zwiększyły się o odpowiednio 11-21%, 15-27% oraz 41-66%, w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednakże ekspozycja mieściła się w zakresie wartości obserwowanych u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Azacytydyna może być podawana pacjentom z niewydolnością nerek bez początkowego dostosowania dawki, pod warunkiem obserwacji pacjentów pod kątem wystąpienia toksyczności, ponieważ azacytydyna i (lub) jej metabolity są wydalane głównie przez nerki.

#### Farmakogenomika

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

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

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

Badania na myszach dotyczące wczesnej embriotoksyczności wykazały częstość występowania wewnątrzmacicznego obumarcia zarodka (zwiększona resorpcja) wynoszącą 44% po pojedynczym wstrzyknięciu dootrzewnowym azacytydyny w czasie organogenezy. U myszy, którym podano azacytydynę podczas lub przed zamknięciem podniebienia twardego, wykryto nieprawidłowości rozwojowe w mózgu. U szczurów azacytydyna podawana przed implantacją nie powodowała działań niepożądanych, ale podawana podczas organogenezy, była wyraźnie toksyczna dla zarodka. Zaburzenia u płodu podczas organogenezy u szczurów obejmowały: nieprawidłowości OUN (egzencefalia lub przepuklina mózgowa), nieprawidłowości kończyn (mikromelia, stopa zdeformowana, syndaktylia, oligodaktylia) i inne (małoocze, mikrognacja, wytrzewienie, obrzęk i nieprawidłowości żeber).

Podanie azacytydyny samcom myszy przed kopulacją z nieleczonymi azacytydyną samicami myszy skutkowało zmniejszeniem płodności i utratą potomstwa podczas późniejszego rozwoju płodowego i pourodzeniowego. Podanie azacytydyny samcom szczurów prowadziło do utraty masy jąder i najądrzy, obniżonej liczby plemników, obniżonej częstości ciąży, zwiększonej liczby płodów nieprawidłowych i zwiększonej liczby straconych płodów przez pokryte samice (patrz punkt 4.6).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Mannitol

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie wolno mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, z wyjątkiem wymienionych w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

Nieotwarta fiolka z proszkiem:

2 lata

#### Po przygotowaniu:

Dla produktu Azacitidine STADA przygotowanego z użyciem nieschłodzonej wody do wstrzykiwań wykazano chemiczną i fizyczną stabilność użytkową przygotowanego produktu leczniczego przez 60 minut w temperaturze 25°C i przez 24 godziny w temperaturze 2°C-8°C, przechowywanego w fiolce i w strzykawce.

Okres ważności przygotowanego produktu leczniczego może zostać wydłużony poprzez przygotowanie produktu z użyciem schłodzonej (2°C-8°C) wody do wstrzykiwań. Dla produktu Azacitidine STADA, przygotowanego z użyciem schłodzonej (2°C-8°C) wody do wstrzykiwań, wykazano chemiczną i fizyczną stabilność użytkową przygotowanego produktu leczniczego w temperaturze 2°C-8°C przez 36 godzin, przechowywanego w fiolce i przez 30 godzin dla produktu przechowywanego w strzykawce.

Ze względów mikrobiologicznych sporządzony produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli produkt nie został użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem leku odpowiada użytkownik. Nie wolno go jednak przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C dla produktu przygotowanego przy użyciu nieschłodzonej wody do wstrzykiwań, lub nie dłużej niż 36 godzin (dla produktu przechowywanego w fiolce) lub 30 godzin (dla produktu przechowywanego w strzykawce) po odtworzeniu schłodzoną (2°C-8°C) wodą do wstrzykiwań.

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

#### Nieotwarte fiolki

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

#### Przygotowany roztwór

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

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

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I z korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem z nakładką z PP, zawierająca 100 mg azacytydyny. Fiolki można w razie potrzeby umieścić w polipropylenowe fiolki ochronne (z elementami dolnymi i górnymi oraz rowkami wyrównującymi) lub można je bezpośrednio zapakować w czyste pudełko tekturowe.

Wielkość opakowań: 1 fiołka

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

#### Zalecenia dotyczące bezpiecznego postępowania

Azacitidine STADA jest cytotoksycznym produktem leczniczym i, jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych związków, należy zachować ostrożność podczas sporządzania i postępowania z zawiesiną azacytydyny. Należy stosować się do procedur właściwego postępowania i usuwania przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

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

#### Procedura przygotowania

Produkt leczniczy Azacitidine STADA powinien zostać przygotowany z użyciem wody do wstrzykiwań. Okres ważności przygotowanego produktu leczniczego może zostać wydłużony poprzez przygotowanie produktu z użyciem schłodzonej (2°C-8°C) wody do wstrzykiwań. Szczegóły dotyczące przechowywania przygotowanego produktu zostały podane poniżej.

1. Należy zaopatrzyć się w następujące produkty:

- Fiolka(-i) z azacytydyną, fiolka(-i) z wodą do wstrzykiwań, niejałowe rękawice chirurgiczne, waciki nasączone alkoholem, strzykawka(-i) 5 mL do wstrzykiwań z igłą(-ami).
- Należy pobrać 4 mL wody do wstrzykiwań do strzykawki i upewnić się, że powietrze ze strzykawki zostało usunięte.
  - Wprowadzić igłę strzykawki zawierającej 4 mL wody do wstrzykiwań przez gumowy korek fiolki z azacytydyną, a następnie wstrzyknąć wodę do wstrzykiwań do fiolki.
  - Po wyjęciu strzykawki i igły, energicznie wstrząsać fiolką, aż do uzyskania jednorodnej, mętnej zawiesiny. Po przygotowaniu każdy mL zawiesiny zawiera 25 mg azacytydyny (100 mg/4 L). Przygotowany produkt jest jednorodną, mętną zawiesiną bez aglomeratów. Należy odrzucić zawiesinę, jeśli zawiera duże cząstki lub aglomeraty. Nie filtrować zawiesiny po sporządzeniu, ponieważ może to prowadzić do usunięcia substancji aktywnej. Należy pamiętać, że w niektórych adapterach, kolcach oraz systemach zamkniętych znajdują się filtry. W związku z tym, takie elementy nie powinny być wykorzystywane do podawania produktu leczniczego po sporządzeniu.
  - Oczyszczyć gumowy korek i wprowadzić do fiolki nową strzykawkę z igłą. Następnie obrócić fiolkę do góry dnem, upewniając się, że końcówka igły znajduje się poniżej poziomu płynu. Następnie należy odciągnąć tłok, aby pobrać wymaganą ilość produktu leczniczego na właściwą dawkę. Upewnić się, że powietrze ze strzykawki zostało usunięte. Następnie wyciągnąć igłę ze strzykawką z fiolki i wyrzucić igłę.
  - Świeżą igłę do wstrzyknięć podskórnych (zalecana 25 G) mocno nałożyć na strzykawkę. Nie należy przepłukiwać igły przed wstrzyknięciem, aby zmniejszyć częstość występowania lokalnych reakcji w miejscu podania. Jeśli potrzebna jest więcej niż 1 fiolka, powtórzyć wszystkie powyższe kroki w celu przygotowania zawiesiny.
  - Dla dawek wymagających użycia więcej niż 1 fiolki należy równo podzielić dawkę, np. dawka 150 mg = 6 mL, 2 strzykawki po 3 mL w każdej. Z uwagi na retencję we fiolce i w igle pobranie całości zawiesiny z fiolki może nie być możliwe.
  - Zawartość strzykawki z dawką musi zostać ponownie zawieszona tuż przed podaniem. Przez maksymalnie 30 minut przed podaniem należy pozostawić strzykawkę wypełnioną przygotowaną zawiesiną do osiągnięcia temperatury około 20°C–25°C. Jeśli upłynie więcej niż 30 minut, zawiesinę należy odpowiednio usunąć i przygotować nową dawkę. W celu ponownego zawieszenia należy energicznie przetaczać strzykawkę między dłońmi, aż do uzyskania jednorodnej, mętnej zawiesiny. Należy odrzucić zawiesinę, jeśli zawiera duże cząstki lub aglomeraty.

#### Przechowywanie przygotowanego produktu

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

#### Obliczanie dawki indywidualnej

Całkowitą dawkę można obliczyć na podstawie powierzchni ciała (pc.) w następujący sposób: Dawka całkowita = dawka (mg/m<sup>2</sup>) x pc. (m<sup>2</sup>)

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

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

#### Sposób podawania

Przygotowany produkt Azacitidine STADA należy wstrzyknąć podskórnie (wprowadzić igłę pod kątem 45 - 90°) przy użyciu igły 25 G w ramię, udo lub brzuch.

Dawki powyżej 4 mL należy wstrzykiwać w dwa różne miejsca.

Należy zmieniać miejsca wstrzyknięcia. Nowe wstrzyknięcia należy podawać przynajmniej 2,5 cm

od poprzedniego miejsca i nigdy nie wstrzykiwać w miejsca drażliwe, zasiniaczone, zaczerwienione lub stwardniałe.

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

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

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Niemcy

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

Pozwolenie nr: 26621

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 września 2021

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

02/2024