

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Azacidine Sandoz 200 mg, tabletki powlekane

Azacidine Sandoz 300 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Azacidine Sandoz 200 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg azacytydyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 3,5 mg laktozy jednowodnej.

Azacidine Sandoz 300 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 300 mg azacytydyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 5,25 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Azacidine Sandoz 200 mg, tabletki powlekane

Różowa, owalna tabletki powlekana o wymiarach 17,2 mm × 7,7 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „753” po jednej stronie i gładka po drugiej stronie.

Azacidine Sandoz 300 mg, tabletki powlekane

Brązowa, owalna tabletki powlekana o wymiarach 19,2 mm × 9,2 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „754” po jednej stronie i gładka po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Azacidine Sandoz jest wskazany do leczenia podtrzymującego po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej, u dorosłych pacjentów z ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML), którzy są w całkowitej remisji (ang. *complete remission*, CR) lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi (ang. *complete remission with incomplete blood count recovery*, CRi) i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. *haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT) lub nie wyrazili zgody na taką procedurę.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Azacidine Sandoz powinno zostać rozpoczęte, a następnie kontrolowane, przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu chemioterapeutyków.

Pacjentom należy podawać leki przeciwwymiotne na 30 minut przed podaniem każdej dawki produktu Azacidine Sandoz przez pierwsze 2 cykle leczenia. Profilaktyka przeciwwymiotna może zostać

ominięta po 2 cyklach, jeśli nie wystąpiły nudności i wymioty (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 300 mg azacytydiny podawanej doustnie raz na dobę. Każdy powtarzany cykl składa się z 14-dniowego okresu leczenia, po którym następuje 14-dniowa przerwa (28-dniowy cykl leczenia).

Leczenie produktem Azacitidine Sandoz należy kontynuować do czasu zaobserwowania nie więcej niż 15% blastów we krwi obwodowej lub szpiku kostnym bądź do czasu wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności (patrz wytyczne dotyczące modyfikacji schematu dawkowania w przypadku nawrotu choroby).

Produktu Azacitidine Sandoz nie należy podawać zamiennie z azacytydyną w formie wstrzyknięć ze względu na różnice w ekspozycji, dawce i schemacie leczenia. Fachowemu personelowi medycznemu zaleca się sprawdzenie nazwy produktu leczniczego, dawki i drogi podania.

Badania laboratoryjne

Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać pełną morfologię krwi. Zalecane jest kontrolowanie pełnej morfologii krwi co drugi tydzień przez pierwsze 2 cykle leczenia (56 dni), i co drugi tydzień przez następne 2 cykle leczenia po dostosowaniu dawki, a następnie co miesiąc przed rozpoczęciem kolejnych cykli leczenia (patrz punkt 4.4).

Dostosowanie dawki z powodu nawrotu AML

W przypadku nawrotu choroby, gdy odsetek blastów we krwi obwodowej lub szpiku kostnym wynosi od 5 do 15%, należy, po wykonaniu oceny klinicznej, rozważyć wydłużenie schematu dawkowania z 14 do 21 dni powtarzającego się 28-dniowego cyklu. Produktu leczniczego nie należy podawać dłużej niż 21 dni w ciągu każdego 28-dniowego cyklu. Należy przerwać podawanie produktu Azacitidine Sandoz w przypadku zaobserwowania więcej niż 15% blastów we krwi obwodowej lub szpiku kostnym bądź zgodnie z decyzją lekarza.

Dostosowanie dawki z powodu działań niepożądanych

Wytyczne dotyczące modyfikacji dawki z powodu hematologicznych i niehematologicznych działań niepożądanych są uzależnione od wyników badań klinicznych i laboratoryjnych (patrz Tabela 1.).

Tabela 1 Dostosowanie dawki z powodu hematologicznych i niehematologicznych działań niepożądanych

Kryteria*	Zalecane postępowanie
Neutropenia stopnia 4. lub neutropenia stopnia 3. z towarzyszącą gorączką	<u>Pierwsze wystąpienie</u> Przerwać podawanie produktu Azacitidine Sandoz. Wznówić leczenie w tej samej dawce, kiedy liczba neutrofilów powróci do stopnia 2. lub mniejszego. Zastosować leczenie wspomagające czynnikami stymulującymi tworzenie kolonii granulocytów (ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i> , G-CSF), zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (patrz punkt 4.4)
	<u>Wystąpienie w 2 kolejnych cyklach</u> Przerwać podawanie produktu Azacitidine Sandoz. Wznówić leczenie w dawce zmniejszonej do 200 mg, kiedy liczba neutrofilów powróci do stopnia 2. lub mniejszego. Jeżeli po zmniejszeniu dawki u pacjenta utrzymuje się działanie toksyczne, należy skrócić czas trwania leczenia o 7 dni. Jeżeli po zmniejszeniu dawki i skróceniu planowanego czasu leczenia utrzymuje się działanie toksyczne lub nastąpił jego nawrót, należy zaprzestać podawania produktu Azacitidine Sandoz. Zastosować leczenie wspomagające G-CSF, zgodnie ze

	wskazaniami klinicznymi (patrz punkt 4.4)
Małopłytkowość stopnia 4. lub małopłytkowość stopnia 3. z krwawieniem	<p><u>Pierwsze wystąpienie</u></p> <p>Przerwać podawanie produktu Azacitidine Sandoz. Wznović leczenie w tej samej dawce, kiedy liczba płytek krwi powróci do stopnia 2. lub mniejszego.</p> <p><u>Wystąpienie w 2 kolejnych cyklach</u></p> <p>Przerwać podawanie produktu Azacitidine Sandoz. Wznović leczenie w dawce zmniejszonej do 200 mg, kiedy liczba płytek krwi powróci do stopnia 2. lub mniejszego.</p> <p>Jeżeli po zmniejszeniu dawki u pacjenta utrzymuje się działanie toksyczne, należy skrócić czas trwania leczenia o 7 dni.</p> <p>Jeżeli po zmniejszeniu dawki i skróceniu planowanego czasu leczenia utrzymuje się działanie toksyczne lub nastąpił jego nawrót, należy zaprzestać podawania produktu Azacitidine Sandoz.</p>
Nudności, wymioty lub biegunka w stopniu 3. lub wyższym	<p>Przerwać podawanie produktu Azacitidine Sandoz. Wznović leczenie w tej samej dawce po zmniejszeniu stopnia toksyczności do stopnia 1. lub mniejszego.</p> <p>Zastosować leczenie wspomagające, takie jak podanie leków przeciwwymiotnych i wdrożyć leczenie biegunki od wystąpienia jej pierwszych objawów (patrz punkt 4.4).</p> <p>Jeżeli działania niepożądane wystąpią ponownie, należy przerwać podawanie do powrotu do stopnia 1. lub mniejszego i zmniejszyć dawkę do 200 mg.</p> <p>Jeżeli po zmniejszeniu dawki u pacjenta utrzymuje się działanie toksyczne, należy skrócić czas trwania leczenia o 7 dni.</p> <p>Jeżeli po zmniejszeniu dawki i skróceniu planowanego czasu leczenia utrzymuje się działanie toksyczne lub nastąpił jego nawrót, należy zaprzestać podawania produktu Azacitidine Sandoz.</p>
Inne reakcje niehematologiczne stopnia 3. lub większego	<p>Przerwać podawanie produktu Azacitidine Sandoz i zapewnić pomoc medyczną zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Wznović leczenie w tej samej dawce po zmniejszeniu stopnia toksyczności do stopnia 1. lub mniejszego.</p> <p>Jeżeli działania niepożądane wystąpią ponownie, należy przerwać podawanie produktu Azacitidine Sandoz do zmniejszenia stopnia toksyczności do stopnia 1. lub mniejszego lub zmniejszyć dawkę do 200 mg.</p> <p>Jeżeli po zmniejszeniu dawki u pacjenta utrzymuje się działanie toksyczne, należy skrócić czas trwania leczenia o 7 dni.</p> <p>Jeżeli po zmniejszeniu dawki i skróceniu planowanego czasu leczenia utrzymuje się działanie toksyczne lub nastąpił jego nawrót, należy zaprzestać podawania produktu Azacitidine Sandoz.</p>

* Stopień 1. – działanie o łagodnym przebiegu, stopień 2. – działanie o umiarkowanym przebiegu, stopień 3. – działanie o ciężkim przebiegu, stopień 4. – zagrożenie dla zdrowia i życia. Stopnie toksyczności według klasyfikacji National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE wersja 4.3).

Pominięcie lub opóźnienie przyjęcia dawki

W przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego Azacitidine Sandoz lub nieprzyjęcia dawki o zwykłej porze pominiętą dawkę należy przyjąć jak najszybciej, tego samego dnia. Kolejną przypisaną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze następnego dnia. Dwie dawki produktu leczniczego nie powinny zostać przyjęte tego samego dnia.

Jeśli po przyjęciu dawki u pacjenta wystąpią wymioty, tego dnia nie należy już przyjmować

dotkającej dawki. Kolejną przepisaną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze następnego dnia.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Produkt Azacitidine Sandoz można podawać pacjentom z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek bez dostosowywania dawki początkowej (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby [stężenie bilirubiny całkowitej (BIL) \leq górna granica normy (GGN) i aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) $>$ GGN, lub BIL 1 do $1,5 \times$ GGN przy jakiegokolwiek aktywności AspAT] nie zaleca się dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2).

Pacjentów z umiarkowanymi (BIL $>$ 1,5 do $3 \times$ GGN) i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (BIL $>$ $3 \times$ GGN) należy uważnie obserwować pod kątem wystąpienia działań niepożądanych oraz odpowiednio dostosować im dawkę (patrz Tabela 1).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności azacytydyny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt Azacitidine Sandoz jest przeznaczony do podania doustnego.

Produkt Azacitidine Sandoz można przyjmować z posiłkiem lub bez. Tabletki należy połykać w całości, popijając szklanką wody, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia. Nie należy ich dzielić, kruszyć, rozpuszczać ani żuć, ponieważ jest to produkt leczniczy o działaniu cytotoksycznym i należy unikać kontaktu z rdzeniem tabletki (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

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

Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Toksyczność hematologiczna

Leczenie azacytydynam może się wiązać z występowaniem neutropenii, małopłytkowości i gorączki neutropenicznej (częstość występowania – patrz punkt 4.8). Może być konieczne przerwanie, skrócenie lub zaprzestanie leczenia produktem leczniczym Azacitidine Sandoz, w celu opanowania toksyczności hematologicznej. Należy poinstruować pacjenta, by niezwłocznie zgłaszał epizody gorączkowe. Pacjentom z małą liczbą płytek krwi należy zalecić zgłaszanie wczesnych objawów przedmiotowych lub podmiotowych krwawienia. W przypadku neutropenii należy zapewnić leczenie wspomagające, obejmujące podanie antybiotyków i (lub) leków przeciwgorączkowych mających na celu zwalczenie zakażenia i gorączki oraz podawanie G-CSF, uwzględniając indywidualne cechy pacjenta, jego odpowiedź na leczenie oraz postępować zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi (patrz punkt 4.2, Tabela 1).

Zespół różnicowania

U pacjentów otrzymujących doustnie azacytydynę zgłaszano przypadki zespołu różnicowania (znanego również jako zespół kwasu retinowego). Zespół różnicowania może być śmiertelny,

a objawy i wyniki kliniczne obejmują niewydolność oddechową, nacieki w płucach, gorączkę, wysypkę, obrzęk płuc, obrzęk obwodowy, szybki przyrost masy ciała, wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy, niedociśnienie i zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.8). Przy pierwszym wystąpieniu objawów sugerujących zespół różnicowania należy rozważyć leczenie dużymi dawkami kortykosteroidów podawanych dożylnie i monitorowanie parametrów hemodynamicznych. Należy rozważyć czasowe przerwanie doustnego podawania azacytydyny do czasu ustąpienia objawów, a w przypadku wznowienia leczenia zaleca się zachowanie ostrożności.

Toksyczność żołądkowo-jelitowa

U pacjentów leczonych azacytydyną najczęstszymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia żołądkowo-jelitowe (patrz punkt 4.8). Przez 2 pierwsze cykle leczenia produktem leczniczym Azacitidine Sandoz pacjentom należy profilaktycznie podawać leki przeciwwymiotne (patrz punkt 4.2). Biegunkę należy leczyć natychmiast po wystąpieniu jej pierwszych objawów. Może być konieczne przerwanie, skrócenie lub zaprzestanie podawania produktu Azacitidine Sandoz w celu leczenia objawów toksyczności żołądkowo-jelitowej (patrz punkt 4.2).

Kobiety w wieku rozrodczym, antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i do 6 miesięcy po okresie leczenia. Mężczyźni muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i do 3 miesięcy po okresie leczenia (patrz punkt 4.6).

Substancje pomocnicze

Tabletki produktu Azacitidine Sandoz zawierają laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych azacytydyny dotyczących interakcji międzylekowych.

Zaleca się zachowanie ostrożności i obserwację pacjenta w przypadku jednoczesnego podawania z innymi lekami przeciwnowotworowymi, gdyż nie można wykluczyć antagonistycznego, addytywnego lub synergistycznego działania farmakodynamicznego. Działanie to może zależeć od dawki, kolejności i schematu podawania.

Jednoczesne zastosowanie inhibitora pompy protonowej (omeprazol) miało minimalny wpływ na ekspozycję na azacytydynę. Dlatego przy jednoczesnym stosowaniu inhibitora pompy protonowej lub innego modyfikatora pH z produktem Azacitidine Sandoz modyfikacja dawki nie jest konieczna.

Dane z badania *in vitro* dotyczącego azacytydyny i ludzkich frakcji wątrobowych wskazują, że w metabolizmie azacytydyny nie uczestniczą izoenzymy cytochromu P450 (CYP). Dlatego interakcje z induktorami lub inhibitorami CYP są mało prawdopodobne (patrz punkt 5.2).

Klinicznie istotny wpływ hamujący lub indukujący azacytydyny na metabolizm substratów cytochromu P450 jest mało prawdopodobny (patrz punkt 5.2). Nie przewiduje się klinicznie istotnych interakcji pomiędzy lekami, kiedy produkt Azacitidine Sandoz jest podawany z substratami glikoproteiny P (P-gp), białkiem oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistance protein*, BCRP), transporterami anionów organicznych (ang. *organic anion transporters*, OAT) OAT1 i OAT3, polipeptydami transportującymi aniony organiczne (ang. *organic anion transporting polypeptides*, OATP) OATP1B1 i OATP1B3, lub transporterami kationów organicznych (ang. *organic cation transporters*, OCT), OCT2.

Azacytydyna nie jest substratem P-gp, dlatego nie oczekuje się, że będzie wchodzić w interakcje

z induktorami lub inhibitorami P-gp.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym, antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i do 6 miesięcy po okresie leczenia. Należy poinstruować mężczyzn, aby podczas leczenia nie spłodzili dziecka oraz by koniecznie stosowali skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i do 3 miesięcy po okresie leczenia (patrz punkty 4.4 i 5.3).

Ciąża

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania azacytydyny u kobiet w ciąży. Badania na myszach i szczurach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję i rozwój (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane. W oparciu o wyniki badań na zwierzętach i mechanizm działania azacytydyny nie zaleca się stosowania w okresie ciąży, (szczególnie w pierwszym trymestrze, chyba że jest to wyraźnie konieczne) i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji. W każdym indywidualnym przypadku należy rozważyć stosunek korzyści z leczenia do możliwego zagrożenia dla płodu. Jeśli pacjentka lub partnerka zajdzie w ciążę podczas stosowania produktu Azacitidine Sandoz, należy poinformować ją o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy azacytydyna lub jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Ze względu na potencjalne ciężkie działania niepożądane u karmionego dziecka, karmienie piersią jest przeciwwskazane podczas leczenia produktem Azacitidine Sandoz (patrz punkt 4.3).

Płodność

Nie ma danych dotyczących wpływu azacytydyny na płodność u ludzi. U zwierząt udokumentowano działania niepożądane azacytydyny dotyczące płodności samców (patrz punkt 5.3). Pacjentom, którzy planują potomstwo, należy doradzić, aby przed rozpoczęciem leczenia produktem Azacitidine Sandoz zasięgnęli porady w zakresie rozmnażania i konserwacji kriogenicznej komórki jajowej lub nasienia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Azacitidine Sandoz wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas stosowania azacytydyny zgłaszano przypadki zmęczenia. Z tego powodu zaleca się ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są: nudności (64,8%), wymioty (59,7%), biegunka (50,4%), neutropenia (44,5%), zmęczenie i (lub) osłabienie (44,1%)⁵, zaparcia (38,6%), małopłytkowość (33,5%), ból brzucha (21,6%)⁴, zakażenie dróg oddechowych (17%)², ból stawów (13,6%), zmniejszenie łaknienia (12,7%), gorączka neutropeniczna (11,9%), ból pleców (11,9%), leukopenia (10,6%), ból kończyn (10,6%) i zapalenie płuc (10,2%)¹.

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 16,1% pacjentów przyjmujących azacytydynę. Najczęściej występujące ciężkie działania niepożądane to gorączka neutropeniczna (6,8%) i zapalenie płuc (5,1%)¹.

U 6,8% pacjentów trwale przerwano stosowanie azacytydyny z powodu wystąpienia działania niepożądanego. Do najczęściej występujących działań niepożądanych wymagających przerwania podawania leku należą: nudności (2,1%), biegunka (1,7%) oraz wymioty (1,3%).

U 36,4% pacjentów, którzy przyjmowali azacytydynę, przerwano dawkowanie z powodu wystąpienia działania niepożądanego. Do działań niepożądanych wymagających przerwania dawkowania leku należą: neutropenia (19,9%), małopłytkowość (8,5%), nudności (5,5%), biegunka (4,2%), wymioty

(3,8%), zapalenie płuc (3,4%)¹, leukopenia (2,5%), gorączka neutropeniczna (2,1%) i ból brzucha (2,1%)⁴.

U 14% pacjentów, którzy przyjmowali azacytydynę, zmniejszono dawkę leku z powodu wystąpienia działania niepożądanego. Do działań niepożądanych wymagających zmniejszenia dawki leku należą: neutropenia (5,5%), biegunka (3,4%), małopłytkowość (1,7%) i nudności (1,7%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane według kategorii częstości występowania zgłaszane w badaniach klinicznych azacytydyny i po jej wprowadzeniu do obrotu. Łącznie 236 pacjentów przyjmowało azacytydynę w głównym badaniu klinicznym fazy III. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 11,6 miesiąca (zakres: od 0,5 do 74,3 miesiąca) w grupie pacjentów przyjmujących azacytydynę.

Częstości zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy działania niepożądane uszeregowano od najcięższych do najłżejszych. Działania niepożądane przedstawiono w poniższej tabeli zgodnie z największą obserwowaną częstością występowania.

Tabela 2 Działania niepożądane u pacjentów z AML otrzymujących leczenie podtrzymujące z zastosowaniem azacytydyny

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania działań dowolnego stopnia ^a
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<u>Bardzo często</u> Zapalenie płuc ^{1, 6} , zakażenie dróg oddechowych ² <u>Często</u> Grypa, zakażenie dróg moczowych ³ , zapalenie oskrzeli, nieżyt nosa
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	<u>Nieznana</u> Zespół różnicowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Bardzo często</u> Neutropenia, małopłytkowość ⁶ , gorączka neutropeniczna ⁶ , leukopenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<u>Bardzo często</u> Zmniejszenie łaknienia
Zaburzenia psychiczne	<u>Często</u> Lęk
Zaburzenia żołądka i jelit	<u>Bardzo często</u> Nudności, wymioty, biegunka, zaparcia, ból brzucha ⁴
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<u>Bardzo często</u> Ból stawów, ból pleców, ból kończyn
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Bardzo często</u> Zmęczenie i (lub) osłabienie ⁵
Badania diagnostyczne	<u>Często</u> Zmniejszenie masy ciała

^a Wszystkie działania niepożądane występujące u co najmniej 5,0% pacjentów w grupie leczonej azacytydyny są o co najmniej 2,0% częstsze niż w grupie placebo.

¹ Złożony termin obejmuje zapalenie płuc, aspergilozę oskrzelowo-płucną, zakażenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*, atypowe zapalenie płuc, bakteryjne zapalenie płuc i grzybicze zapalenie płuc.

² Złożony termin obejmuje zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg oddechowych i wirusowe zakażenie dróg oddechowych.

³ Złożony termin obejmuje zakażenie dróg moczowych, bakteryjne zakażenie dróg moczowych, zakażenie dróg moczowych wywołane przez bakterie z rodzaju *Escherichia* i zapalenie pęcherza moczowego.

⁴ Złożony termin obejmuje ból brzucha, ból w nadbrzuszu, dyskomfort w jamie brzusznej i ból żołądkowo-jelitowy.

⁵ Złożony termin obejmują zmęczenie i osłabienie.

⁶ Działania niepożądane, z których co najmniej jedno zostało uznane za zagrażające życiu (jeżeli jego wynikiem był zgon, to wlicza się go do przypadków zgonu).

Opis wybranych działań niepożądanych

Toksyczność hematologiczna

Nowo występująca lub pogarszająca się neutropenia (41,1%) stopnia 3 lub wyższego, małopłytkowość (22,5%) lub gorączka neutropeniczna (11,4%). były często zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów leczonych azacytydyną. Pierwsze wystąpienie neutropenii stopnia 3. lub 4, małopłytkowości lub gorączki neutropenicznej. wystąpiło w czasie pierwszych 2 cykli, odpowiednio u 19,9%, 10,6% i 1,7% pacjentów leczonych azacytydyną. Patrz punkt 4.2, aby uzyskać wskazówki dotyczące monitorowania i leczenia.

Toksyczność żołądkowo-jelitowa

U pacjentów leczonych azacytydyną najczęstszymi działaniami niepożądanymi były objawy dotyczące żołądka i jelit. U pacjentów leczonych azacytydyną zgłaszano nudności (64,8%), wymioty (59,7%) i biegunkę (50,4%). Biegunka stopnia 3. lub wyższego wystąpiła u 5,1% pacjentów, a wymioty i nudności stopnia 3. lub wyższego wystąpiły odpowiednio u 3,0% i 2,5% pacjentów leczonych azacytydyną. Pierwsze wystąpienie nudności, wymiotów lub biegunki stopnia 3. lub 4. miało miejsce w czasie pierwszych 2 cykli, odpowiednio u 1,7%, 3,0% i 1,3% pacjentów leczonych azacytydyną. Aby uzyskać wskazówki dotyczące monitorowania i leczenia, patrz punkt 4.2.

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, antymetabolity, analogi pirymidyn, kod ATC: L01BC07

Mechanizm działania

Azacytydyna jest inhibitorem metylotransferaz DNA i modyfikatorem epigenetycznym.

Po wychwyceniu przez komórki i enzymatycznej biotransformacji do trifosforanów nukleozydów, azacytydyna jest wbudowywana do DNA i RNA. Wbudowanie azacytydyny do DNA komórek AML powodowało modyfikację szlaków epigenetycznych, przez hamowanie metylotransferaz DNA i redukcję metylacji DNA. Prowadziło to do zmiany ekspresji genów, w tym ponownej ekspresji genów regulujących supresję nowotworów, szlaki odpornościowe, cykl komórkowy i różnicowanie

komórek. Wbudowanie azacytydyny do RNA komórek AML hamowało metylotransferazę RNA oraz zmniejszało metylację RNA, stabilność RNA i syntezę białek.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania azacytydyny były badane w wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu fazy III, QUAZAR AML-001 (CC-486-AML-001) z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w grupach równoległych, w którym oceniano azacytydyny, w porównaniu z placebo, w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z AML. Do badania włączano pacjentów z AML *de novo*, AML wtórną do wcześniej rozpoznanych zespołów mielodysplastycznych (ang. *myelodysplastic syndrome*, MDS) lub przewlekłej białaczki mielomonocytovej (ang. *chronic myelomonocytic leukaemia*, CMML); pacjenci byli w wieku ≥ 55 lat i osiągnęli pierwszą całkowitą remisję (CR) lub całkowitą remisję z niepełną regeneracją morfologii krwi (CRi) w ciągu 4 miesięcy (+/- 7 dni) po intensywnej chemioterapii indukcyjnej w połączeniu z leczeniem konsolidującym lub bez takiego leczenia.

Pacjenci nie kwalifikowali się do HSCT w momencie randomizacji. Grupa ta obejmowała pacjentów, w przypadku których nie znaleziono dawcy do przeszczepienia lub którzy zdecydowali się nie przystępować do HSCT.

Pacjenci w obu grupach terapeutycznych otrzymywali najlepsze leczenie wspomagające, jakie badacz uznał za konieczne. Najlepsze leczenie wspomagające obejmowało między innymi leczenie poprzez transfuzje krwinek czerwonych (ang. *red blood cel*, RBC), transfuzje płytek krwi, stosowanie środka stymulującego erytropoezę, antybiotyku, terapii przeciwwirusowej i (lub) przeciwgrzybiczej, G-CSF, terapii przeciwwymiotnej oraz wsparcie żywieniowe.

Pacjentom, którzy uzyskali CR/CRi po zakończeniu intensywnej terapii indukcyjnej w połączeniu z leczeniem konsolidującym lub bez takiego leczenia, podawano azacytydynę w dawce 300 mg (N = 236) lub placebo (N = 233) raz na dobę w dniach od 1. do 14. każdego 28-dniowego cyklu. W przypadku nawrotu choroby (od 5% do 15% blastów we krwi obwodowej lub w szpiku kostnym), dawkowanie wydłużano do 21 dni w powtarzanych 28-dniowych cyklach leczenia zgodnie z decyzją lekarza. Leczenie kontynuowano do momentu progresji choroby (ponad 15% blastów zaobserwowanych we krwi obwodowej lub w szpiku kostnym) lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności.

Łącznie zrandomizowano 472 pacjentów, w stosunku 1:1, do grupy otrzymującej lub placebo. Cechy demograficzne i charakterystyka choroby w punkcie wyjściowym dla populacji pacjentów z AML były odpowiednio zrównoważone pomiędzy obiema grupami, tak jak przedstawiono w Tabeli 3. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 11,6 miesiąca (zakres: od 0,5 do 74,3 miesiąca) w grupie otrzymującej azacytydynę w porównaniu z 5,7 miesiąca (zakres: od 0,7 do 68,5 miesiąca) w grupie placebo. Łącznie u 51 pacjentów (21%) przyjmujących azacytydynę i 40 pacjentów (17%) przyjmujących placebo wydłużono dawkowanie do 300 mg na dobę przez 21 dni z powodu nawrotu AML.

Spośród 469 pacjentów w badaniu klinicznym fazy III, którzy zostali poddani leczeniu, 61% (285/469) było w wieku 65 lat lub więcej, a 11% (51/469) było w wieku 75 lat lub więcej. Nie zaobserwowano żadnych ogólnych różnic dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności azacytydyny między tymi pacjentami a młodszymi pacjentami.

Tabela 3 Wyjściowe dane demograficzne i cechy związane z chorobą w badaniu CC-486-AML-001

Wskaźnik	Azacytydyna (N = 238)	Placebo (N = 234)
Wiek (lata)		
Mediana (min., maks.)	68,0 (55, 86)	68,0 (55, 82)
Przedział wiekowy, n (%)		
< 65 lat	66 (27,7)	68 (29,1)
≥ 65 lat do < 75 lat	144 (60,5)	142 (60,7)

≥ 75 lat	28 (11,8)	24 (10,3)
Płeć, n (%)		
Mężczyźni	118 (49,6)	127 (54,3)
Kobiety	120 (50,4)	107 (45,7)
Rasa, n (%)		
Biała	216 (90,8)	197 (84,2)
Czarna lub afroamerykańska	2 (0,8)	6 (2,6)
Azjatycka	6 (2,5)	20 (8,5)
Inna	12 (5,0)	11 (4,7)
Nie uzyskano lub nie zgłoszono danych	2 (0,8)	0 (0)
Stopień sprawności w skali ECOG n (%)		
0	116 (48,7)	111 (47,4)
1	101 (42,4)	106 (45,3)
2	21 (8,8)	15 (6,4)
3	0 (0)	2 (0,9)
Status ryzyka cytogenetycznego w momencie postawienia rozpoznania, n (%)		
Pośrednie ryzyko ¹	203 (85,3)	203 (86,6)
Wysokie ryzyko ²	35 (14,7)	31 (13,2)
Wstępna klasyfikacja AML, n (%)		
AML z nawracającymi nieprawidłowościami genetycznymi	39 (16,4)	46 (19,7)
AML ze zmianami związanymi z mielodysplazją	49 (20,6)	42 (17,9)
Nowotwory szpikowe związane z leczeniem farmakologicznym	2 (0,8)	0 (0)
Nieokreślony inaczej rodzaj AML	148 (62,2)	145 (62,0)
Brak danych	0 (0)	1 (0,4)
Rodzaj AML, n (%)		
Pierwotna (<i>de novo</i>)	213 (89,5)	216 (92,3)
Wtórna	25 (10,5)	18 (7,7)
Status minimalnej choroby resztkowej (ang. <i>minimal residual disease, MRD</i>) w momencie randomizacji³, n (%)		
Ujemny	133 (55,9)	111 (47,4)
Dodatni	103 (43,3)	116 (49,6)
Brak danych	2 (0,8)	7 (3,0)

AML = ostra białaczka szpikowa (ang. *acute myeloid leukemia*); MDS = zespół mielodysplastyczny (ang. *myelodysplastic syndrome*); CMML = przewlekła białaczka mielomonocytoza (ang. *chronic myelomonocytic leukaemia*), ECOG = Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*); CR = całkowita remisja morfologiczna (ang. *complete remission*); CRi = morfologiczna CR z niepełną regeneracją morfologii krwi (ang. *complete remission with incomplete blood count recovery*)

¹ Pośrednie ryzyko zdefiniowano jako kariotyp prawidłowy +8, t(9; 11) lub inny nieokreślony.

² Wysokie ryzyko zdefiniowano jako kariotyp złożony (≥ 3 nieprawidłowości): -5, 5q-, -7, 7q-, 11q23 – inny niż t(9;11), inv(3), t(3;3) t(6;9) lub t(9;22). Pośrednie i wysokie ryzyko zgodnie z: *National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology for AML* (wytyczne amerykańskiej Krajowej Sieci Onkologicznej dotyczące praktyki klinicznej w onkologii w odniesieniu do AML).

³ Status MRD w szpiku kostnym mierzono w okresie przesiewowym za pomocą cytometrii przepływowej przy poziomie czułości 0,1%.

Większość pacjentów w grupie otrzymującej azacytydynę (78%) i placebo (82%) otrzymywała terapię konsolidującą po terapii indukcyjnej; ponad 90% tych pacjentów w każdej grupie leczenia otrzymało 1 lub 2 cykle leczenia konsolidującego po terapii indukcyjnej (Tabela 4).

Tabela 4 Leczenie konsolidujące w badaniu CC-486-AML-001

Wskaźnik	Azacytydyna (N = 238)	Placebo (N = 234)
Otrzymał leczenie konsolidujące po indukcji		
Tak, n (%)	186 (78,2)	192 (82,1)
1 Cykl, n (%)	110 (46,2)	102 (43,6)
2 Cykle, n (%)	70 (29,4)	77 (32,9)
3 Cykle, n (%)	6 (2,5)	13 (5,6)
Nie, n (%)	52 (21,8)	42 (17,9)
Status CR/CRi w momencie randomizacji		
CR, n (%)	183 (76,9)	177 (75,6)
CRi, n (%)	50 (21,0)	44 (18,8)
Brak CR/CRi ^a , n (%)	5 (2,1)	11 (4,7)
Brak, n (%)	0 (0)	2 (0,9)

CR = całkowita remisja (ang. *complete remission*); CRi = morfologiczna CR z niepełną regeneracją morfologii (ang. *CR with incomplete blood count recovery*).

^a Pacjenci ci mieli wyjściowo w szpiku kostnym mniej niż 5% blastów i zarówno ANC < 1 × 10⁹, jak i płytki krwi < 100 × 10⁹.

Skuteczność azacytydyny u dorosłych pacjentów z AML określono na podstawie całkowitego czasu przeżycia (ang. *overall survival*, OS) i czasu przeżycia wolnego od nawrotu (ang. *relapse-free survival*, RFS).

Wyniki dotyczące skuteczności podsumowano w Tabeli 5.

Tabela 5 Wyniki oceny skuteczności w badaniu CC-486-AML-001 (populacja ITT)

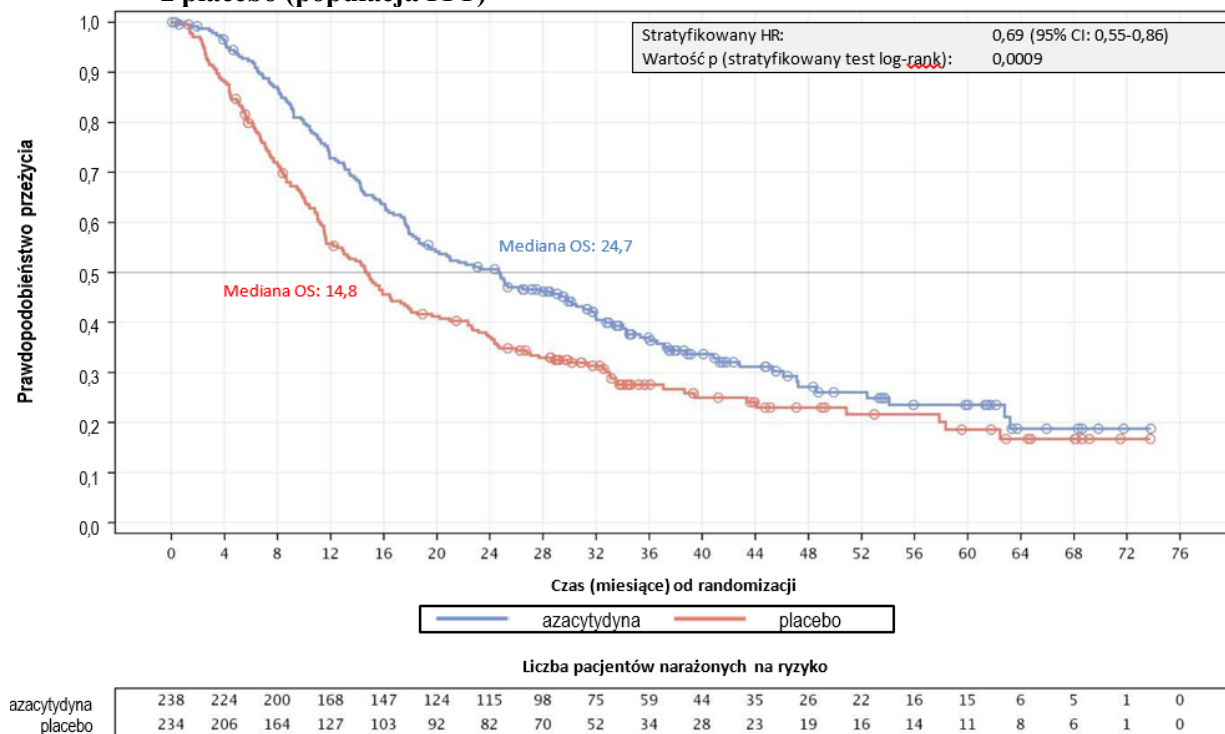
Punkty końcowe	Azacytydyna (N = 238)	Placebo (N = 234)
Całkowity czas przeżycia (OS)		
Zdarzenia OS, n (%)	158 (66,4)	171 (73,1)
Mediana OS, miesiące (95% CI)	24,7 (18,7, 30,5)	14,8 (11,7, 17,6)
Współczynnik ryzyka (95% CI) wartość p	0,69 (0,55, 0,86) 0,0009	
Czas przeżycia wolny od nawrotu		
Zdarzenia, n (%)	164 (68,9)	181 (77,4)
Mediana RFS, miesiące (95% CI)	10,2 (7,9, 12,9)	4,8 (4,6, 6,4)
Współczynnik ryzyka (95% CI) wartość p	0,65 (0,52, 0,81) 0,0001	
Czas do nawrotu		
Nawrót, n (%)	154 (64,7)	179 (76,5)
Mediana czasu do nawrotu, miesiące (95% CI)	10,2 (8,3, 13,4)	4,9 (4,6, 6,4)
Czas do przerwania leczenia		
Leczenie przerwane, n (%)	193 (81,1)	208 (88,9)
Mediana czasu do zakończenia leczenia, miesiące (95% CI)	11,4 (9,8, 13,6)	6,1 (5,1, 7,4)
Przerwanie leczenia – nawrót choroby, n (%)	143 (60,1)	180 (76,9)

CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*).

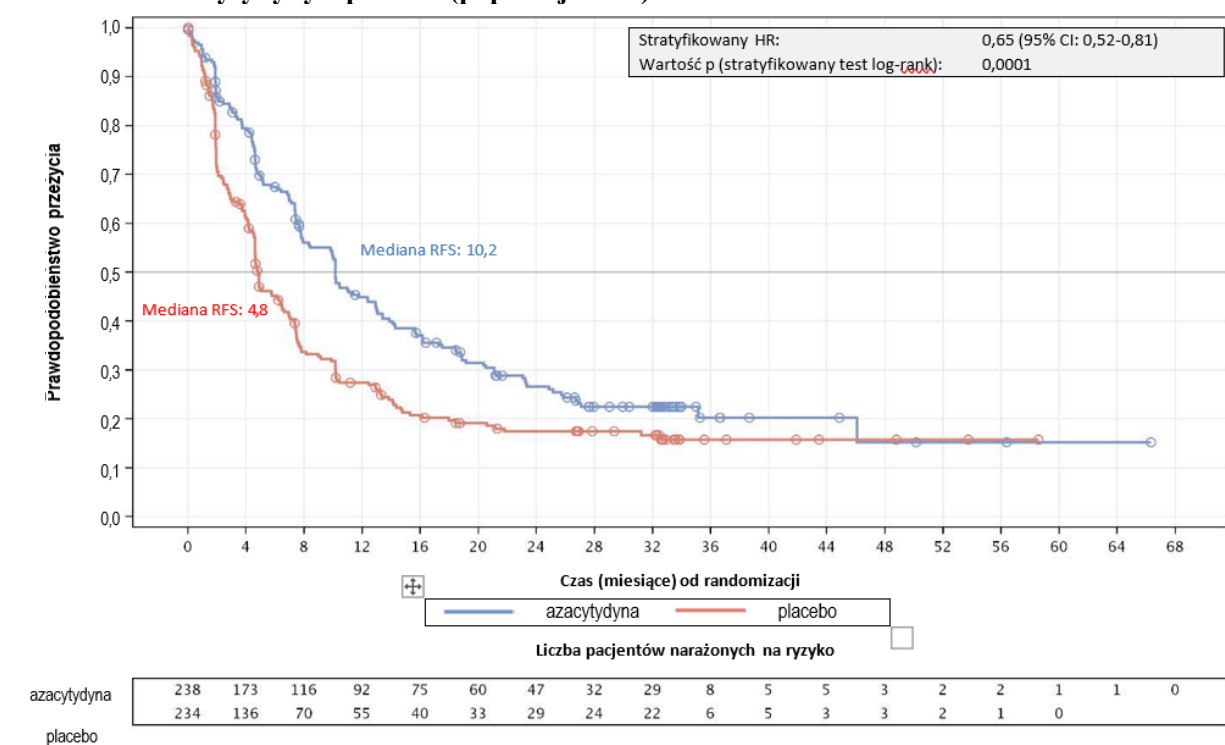
Analizy wcześniej określonych podgrup w zakresie OS i RFS wykazały spójny efekt terapeutyczny azacytydyny w podgrupach demograficznych i związanych z chorobą, w tym wyodrębnionych na podstawie wyjściowego ryzyka cytogenetycznego, liczby otrzymanych wcześniej cykli leczenia konsolidującego i statusu CR/CRi.

Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiają wyniki OS (patrz rycina 1.) i RFS (patrz rycina 2.).

Rycina 1 Krzywa Kaplana-Meiera dla całkowitego czasu przeżycia: porównanie azacytydyny z placebo (populacja ITT)



Rycina 2 Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od nawrotu: porównanie azacytydyny z placebo (populacja ITT)



U pacjentów, u których podawanie 300 mg zostało wydłużone do 21 dni z powodu nawrotu choroby, mediana OS (22,8 miesiąca dla azacytydyny i 14,6 miesiąca dla placebo) oraz mediana RFS (7,4 miesiąca dla azacytydyny i 4,6 miesiąca dla placebo) były porównywalne z ogólnymi wynikami badania.

W porównaniu z placebo azacytydyna wykazała korzystny efekt w odniesieniu do OS zarówno u pacjentów zarówno z chorobą resztkową (ang. *minimal residual disease*, MRD), jak i bez niej. Efekt terapeutyczny dla OS był bardziej widoczny u pacjentów z występowaniem MRD (HR = 0,69; 95% CI): 0,51, 0,93) niż u chorych z brakiem MRD (HR = 0,81; 95% CI: 0,59, 1,12).

Jakość życia związana ze stanem zdrowia (HRQoL)

Jakość życia związaną ze stanem zdrowia (ang. *health-related quality of life*, HRQoL) oceniano za pomocą skali funkcjonalnej oceny terapii chorób przewlekłych dotyczącej zmęczenia (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – fatigue*, FACIT – *fatigue*), pięciowymiarowego, trójpoziomowego wskaźnika użyteczności zdrowotnej (ang. *Five Dimensions Three Levels (EQ-5D-3L) Health Utility Index*) i wizualnej skali analogowej (ang. *visual analogue scale*, VAS). Wyjściowo pacjenci mieli niski poziom zmęczenia i dobry poziom HRQoL. Wyniki te były zasadniczo porównywalne z wynikami w ogólnej populacji w podobnym wieku. Taki poziom HRQoL utrzymywał się w czasie w porównaniu z poziomem wyjściowym zarówno w przypadku stosowania azacytydyny, jak i placebo. Stwierdzono, że zarówno czas do wyraźnego pogorszenia, jak i odsetek pacjentów, u których wystąpiło klinicznie istotne pogorszenie, był podobny w przypadku pacjentów otrzymujących azacytydynę i placebo. Podsumowując, wyniki dowodzą, że HRQoL była podobna w grupie leczonej azacytydyną i w grupie placebo, bez klinicznie istotnego pogorszenia w czasie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Ekspozycja była na ogół liniowa z proporcjonalnym do dawki wzrostem ekspozycji ogólnoustrojowej; zaobserwowano dużą zmienność osobniczą. Średnia geometryczna (współczynnik zmienności [%CV]) wartości C_{max} i AUC po doustnym podaniu pojedynczej dawki 300 mg wynosiły odpowiednio 145,1 ng/mL (63,7) i 241,6 ng·h/mL (64,5). Wielokrotne podanie w zalecanym schemacie dawkowania nie spowodowało kumulacji leku. Wchłanianie azacytydyny było szybkie, z medianą T_{max} wynoszącą 1 godzinę po podaniu. Średnia biodostępność po podaniu doustnym w stosunku do podania podskórnego (S.C.) wynosiła około 11%.

Wpływ jedzenia

Wpływ jedzenia na ekspozycję na azacytydynę był minimalny. Dlatego produkt Azacitidine Sandoz może być on przyjmowany z posiłkiem lub bez.

Dystrybucja

Po podaniu doustnym średnia geometryczna pozornej objętości dystrybucji wynosiła 12,6 L/kg dla osoby o masie 70 kg. Poziom wiązania azacytydyny z białkami osocza wynosił od 6% do 12%.

Metabolizm

W oparciu o dane z badań *in vitro* nie wydaje się, by w metabolizmie azacytydyny uczestniczyły izoenzymy cytochromu P450 (CYP). Azacytydyna ulega spontanicznej hydrolizie oraz deaminacji z udziałem deaminazy cytydyny.

Eliminacja

Średnia geometryczna klirensu wynosiła 1242 L/godzinę, a średnia geometryczna czasu półtrwania w fazie eliminacji wynosiła około 0,5 godziny. Po podaniu dożylnym ^{14}C -azacytydyny 5 pacjentom onkologicznym 85% podanej radioaktywności było wykrywane w moczu, podczas gdy w kale stwierdzano < 1% podanej dawki radioaktywności w ciągu 3 dni. Średni poziom wydalania radioaktywności w moczu po podskórnym podaniu ^{14}C -azacytydyny wynosił 50%. Ilość niezmienionej azacytydyny odzyskanej w moczu w stosunku do dawki wynosiła < 2% po podaniu podskórnym (ang. *subcutaneous*, sc.) lub doustnym. Nie mierzono wydalania w kale po podaniu doustnym.

Działanie farmakodynamiczne

Epigenetyczny, regulatorowy wpływ azacytydyny na globalne zmniejszenie metylacji DNA we krwi utrzymywał się przy przedłużonej ekspozycji 300 mg na dobę, podawanej przez 14 lub 21 dni z 28- dniowego cyklu u pacjentów z nowotworami szpiku, w tym AML, w badaniu fazy I/II. Zaobserwowano dodatnią korelację między ekspozycją na azacytydynę mierzoną na podstawie jej stężenia w osoczu a działaniem farmakodynamicznym w postaci ogólnej redukcji metylacji DNA we krwi.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

W analizie farmakokinetyki populacyjnej z uwzględnieniem 286 pacjentów z AML wiek (od 46 do 93 lat) nie miał klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę azacytydyny. Dlatego też modyfikacja dawki produktu Azacitidine Sandoz ze względu na wiek pacjenta nie jest konieczna.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono formalnych badań u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Jest mało prawdopodobne, aby zaburzenia czynności wątroby miały wpływ na farmakokinetykę w stopniu mającym znaczenie kliniczne, ponieważ azacytydyna ulega spontanicznej hydrolizie i deaminacji za pośrednictwem deaminazy cytydyny. W analizie farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że AspAT (8 do 155 U/L), AlAT (5 do 185 U/L) i łagodne zaburzenia czynności wątroby ($BIL \leq GGN$ i $AspAT > GGN$, lub BIL 1 do $1,5 \times GGN$ i jakiegokolwiek AspAT) nie miały klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę azacytydyny. Wpływ umiarkowanego i ciężkiego zaburzenia czynności wątroby ($BIL > 1,5 \times GGN$ i AspAT) na farmakokinetykę azacytydyny nie jest znany.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów onkologicznych porównano farmakokinetykę azacytydyny u 6 pacjentów z prawidłową czynnością nerek ($CLcr > 80$ mL/minutę) i 6 pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($CLcr < 30$ mL/minutę) po podskórnym podawaniu raz na dobę (dni 1.–5.) dawki 75 mg/m² pc. na dobę. Ciężkie zaburzenia czynności nerek zwiększyły ekspozycję na azacytydynę o około 70% po pojedynczym podaniu i 41% po wielokrotnych podaniu podskórnym. Wzrost ekspozycji nie był skorelowany ze wzrostem liczby zdarzeń niepożądanych.

Analiza populacyjna farmakokinetyki po podaniu dawki 300 mg azacytydyny wykazała, że u pacjentów z łagodnymi ($CLcr: \geq 60$ do < 90 mL/minutę), umiarkowanymi ($CLcr: \geq 30$ do < 60 mL/minutę) i ciężkimi ($CLcr: < 30$ mL/minutę) zaburzeniami czynności nerek występowało zwiększenie AUC azacytydyny w osoczu odpowiednio o 19%, 25% i 38%. Wpływ ciężkich zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę azacytydyny był podobny do opisanego powyżej badania klinicznego dotyczącego zaburzeń czynności nerek z zastosowaniem azacytydyny podawanej we wstrzyknięciu (zwiększenie AUC o ok. 40%). Ekspozycja na azacytydynę (AUC) jest o około 75% niższa po podaniu doustnym w porównaniu z ekspozycją osiągniętą po podaniu podskórnym; z tego powodu wzrost ekspozycji o około 40% po podaniu doustnym jest nadal uważany za bezpieczny i tolerowany. Dlatego też nie zaleca się dostosowywania dawki produktu Azacitidine Sandoz u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Rasa i pochodzenie etniczne

Wpływ rasy i pochodzenia etnicznego na farmakokinetykę azacytydyny jest nieznan.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W 14-dniowym badaniu toksyczności po podaniu doustnym u psów zgony obserwowano po dawkach 8 i 16 mg/m² pc. na dobę. Maksymalna tolerowana dawka (ang. *maximum tolerated dose*, MTD) wynosiła 4 mg/m² pc. na dobę. Po podaniu jednej lub wszystkich dawek obserwowano korelację między występowaniem pancytopenii a hipoplazją szpiku kostnego, ubytkiem tkanek limfatycznych, rozszerzeniem gruczołów i światła oraz martwicą pojedynczych komórek w kryptach śluzówki jelita cienkiego i grubego i (lub) wakuolizacją hepatocytów w strefie centralnej zrazików. Przy stosowaniu

w MTD objawy te ustępowały częściowo lub całkowicie po 3 tygodniach. Po pozajelitowym podaniu azacytydyny w porównywalnych zakresach dawek, obserwowano zgony i podobną toksyczność narządów docelowych u gryzoni, psów i małp. Dane niekliniczne, wynikające z badań toksyczności po podaniu wielokrotnym azacytydyny, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

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

Badania wczesnej embriotoksyczności na myszach wykazały 44% częstość występowania wewnątrzmacicznej śmierci płodu (zwiększona resorpcja) po pojedynczym wstrzyknięciu dootrzewnowym azacytydyny podczas organogenezy. U myszy, którym podano azacytydynę podczas zamykania lub przed zamknięciem podniebienia twardego wykryto nieprawidłowości rozwojowe mózgu. U szczurów azacytydyna nie powodowała działań niepożądanych, gdy była podawana przed implantacją, ale była wyraźnie embriotoksyczna, gdy podawano ją podczas organogenezy. Nieprawidłowości płodu podczas organogenezy u szczurów obejmowały: nieprawidłowości OUN (egzencefalia, przepuklina mózgowa), anomalie kończyn (mikromelia, stopa szpotawa, syndaktylia, oligodaktylia) i inne (mikroftalmia, mikrognacja, wytrzewienie, obrzęk i nieprawidłowości żeber). Podanie azacytydyny samcom myszy przed kopulacją z samicami myszy nienarażonymi na działanie azacytydyny prowadziło do obniżonej płodności i utraty potomstwa podczas późniejszego rozwoju płodowego i pourodzeniowego. Leczenie samców szczurów prowadziło do utraty masy jąder i najądrza, obniżonej liczby plemników, obniżonego współczynnika ciąży, zwiększenia liczby płodów nieprawidłowych i zwiększonej liczby utraconych płodów u pokrytych samic (patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skład tabletki

Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian
Mannitol
Celuloza mikrokrystaliczna silikonowana
Krzemionka koloidalna, bezwodna

Otoczka tabletki Azacitidine Sandoz 200 mg

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Laktoza jednowodna
Makrogole
Triacetyna (E 1518)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Otoczka tabletki Azacitidine Sandoz 300 mg

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Laktoza jednowodna
Makrogol
Triacetyna (E 1518)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czarny (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki powlekane pakowane są w perforowane blistry jednodawkowe z folii OPA/Aluminium/PVC-Aluminium w tekturowym pudełku.

Każde opakowanie zawiera 7 x 1 lub 14 x 1 tabletkę powlekaną.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Produkt Azacitidine Sandoz jest lekiem cytotoksycznym. W przypadku kontaktu proszku z tabletek powlekanych ze skórą należy natychmiast dokładnie umyć skórę mydłem i wodą.

Jeśli proszek wejdzie w kontakt z błonami śluzowymi, miejsce to należy dokładnie przepłukać wodą.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz Polska Sp. z o.o.
Ul. Domaniewska 50 C
02-672 Warszawa
+48 22 209 70 00

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Azacitidine Sandoz 200 mg, tabletki powlekane

Azacitidine Sandoz 300 mg, tabletki powlekane

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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