

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Azculem, 25 mg/ml, proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 100 mg azacytydyny. Po rekonstytucji w 4 ml wody do wstrzykiwań 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 lub białawy liofilizowany proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Azculem 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 (AML) z 20-30% blastów i dysplazją wieloliniową, 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 leczniczym Azculem powinno zostać rozpoczęte, a następnie kontrolowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu chemioterapeutyków. Aby zapobiec wystąpieniu nudności i wymiotów, pacjentom należy podać premedykację w postaci leków przeciwwymiotnych.

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa w pierwszym cyklu leczenia dla wszystkich pacjentów, bez względu na początkowe hematologiczne wartości laboratoryjne, wynosi 75 mg/m² powierzchni ciała, podawane jako wstrzyknięcie podskórne, codziennie przez 7 dni, po czym następuje okres odpoczynku trwający 21 dni (28-dniowy cykl leczenia).

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

Pacjentów należy obserwować w kierunku odpowiedzi hematologicznej/toksyczności i nefrotoksyczności (patrz punkt 4.4); może być konieczne opóźnienie rozpoczęcia kolejnego cyklu lub zmniejszenie dawki w sposób opisany poniżej.

Produktu Azculem nie należy podawać zamiennie z azacytydyną podawaną doustnie. Ze względu na różnice w ekspozycji, zalecenia dotyczące dawki i schematu dawkowania azacytydyny podawanej 3 doustnie różnią się od zaleceń dla azacytydyny do wstrzykiwań. Pracownikom opieki zdrowotnej zaleca się sprawdzenie nazwy produktu leczniczego, dawki i drogi podania.

Badania laboratoryjne

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

Dostosowanie dawki z powodu toksyczności hematologicznej

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

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

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 liczba płytek krwi $\geq 75,0 \times 10^9/l$] przed pierwszym leczeniem

W przypadku zaobserwowania toksyczności hematologicznej po leczeniu produktem leczniczym Azculem następny cykl leczenia należy opóźnić do czasu regeneracji liczby płytek krwi i ANC. Jeśli regeneracja nastąpi w ciągu 14 dni, modyfikacja dawki nie jest konieczna. Jeśli jednak regeneracja nie nastąpi w ciągu 14 dni, dawkę należy zmniejszyć zgodnie z poniższą tabelą. Po modyfikacji dawki czas trwania cyklu powinien wynieść ponownie 28 dni.

Wartość nadiru w cyklu		Dawka w następnym cyklu, jeśli regeneracja* nie nastąpi 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 + $(0,5 \times [\text{wartość początkowa} - \text{wartość nadiru}])$

Pacjenci z obniżoną początkową liczbą krwinek [tj. liczba krwinek białych (WBC) $< 3,0 \times 10^9/l$ lub ANC $< 1,5 \times 10^9/l$ lub liczba płytek krwi $< 75,0 \times 10^9/l$] przed pierwszym leczeniem

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

Jeśli zmniejszenie liczby WBC lub ANC lub płytek, w porównaniu z wartościami przed leczeniem,

wynosi więcej niż 50%, bez poprawy w różnicowaniu linii komórkowych, należy opóźnić następny cykl leczenia produktem leczniczym Azculem do osiągnięcia regeneracji liczby płytek i ANC. Jeśli regeneracja nastąpi w ciągu 14 dni, modyfikacja dawki nie jest konieczna. Jeśli jednak regeneracja nie nastąpi w ciągu 14 dni, należy oznaczyć komórkowość szpiku kostnego. Jeśli komórkowość szpiku kostnego wynosi >50%, nie należy modyfikować dawki. Jeżeli komórkowość szpiku kostnego wynosi ≤50%, leczenie należy opóźnić i zredukować dawkę zgodnie z poniższą tabelą:

Komórkowość szpiku kostnego	Dawka w następnym cyklu, jeśli regeneracja nie nastąpi w ciągu 14 dni (%)	
	Regeneracja* ≤21 dni	Regeneracja* >21 dni
15-50%	100%	50%
<15%	100%	33%

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności specjalnego dostosowania dawki u osób w podeszłym wieku. Ponieważ w przypadku pacjentów w podeszłym wieku bardziej prawdopodobne jest występowanie osłabionej czynności nerek, użyteczne może być kontrolowanie czynności nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Azacytydynę można podawać pacjentom z zaburzeniami czynności nerek bez początkowego dostosowania dawki (patrz punkt 5.2). Jeśli wystąpi niewyjaśnione zmniejszenie stężenia wodorowęglanów w surowicy do poziomu poniżej 20 mmol/l, w następnym cyklu dawkę należy zmniejszyć o 50%. Jeśli wystąpi niewyjaśnione zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy lub azotu mocznikowego we krwi (ang. *blood urea nitrogen*, BUN) do ≥2-krotności wartości początkowych i powyżej górnej granicy normy (GGN), należy opóźnić następny cykl aż do powrotu wartości do normy lub do wartości początkowych i 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). Pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy uważnie obserwować w kierunku zdarzeń niepożądanych. W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie zaleca się szczególnej modyfikacji dawki początkowej przed rozpoczęciem leczenia; późniejsze modyfikacje dawek powinny być oparte na hematologicznych wartościach laboratoryjnych. Produkt leczniczy Azculem jest przeciwwskazany dla pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Podanie podskórne

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Przygotowany produkt leczniczy Azculem należy wstrzykiwać podskórnice w ramię, udo lub brzuch. Należy zmieniać miejsca wstrzyknięcia. Nowe wstrzyknięcia należy wykonywać w odległości co najmniej 2,5 cm od poprzedniego miejsca i nigdy nie wstrzykiwać w miejsca tkliwe, zasinione, zaczerwienione lub stwardniałe.

Po rekonstytucji zawiesiny nie należy filtrować.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji 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 pierwszych 2 cykli (patrz punkt 4.8). W razie potrzeby należy wykonywać pełną morfologię krwi, aby obserwować odpowiedź i toksyczność, jednak co najmniej przed każdym cyklem leczenia. Po podaniu zalecanej dawki w pierwszym cyklu należy zmniejszyć dawkę w kolejnych cyklach lub opóźnić jej podanie w zależności od wartości nadiru i odpowiedzi hematologicznej (patrz punkt 4.2). Pacjentom należy zalecić niezwłoczne zgłaszanie epizodów gorączkowych. Zaleca się również, aby pacjenci i lekarze zwracali uwagę na objawy przedmiotowe i podmiotowe krwawienia.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów leczonych azacytydyną w postaci dożylniej w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami zgłaszano zaburzenia czynności nerek, począwszy od podwyższonego stężenia kreatyniny w surowicy do niewydolności nerek i zgonu. Ponadto u 5 pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową (ang. *chronic myelogenous leukaemia*, CML) leczonych azacytydyną i etopozydem rozwinęła się nerkowa kwasica cewkowa, zdefiniowana jako zmniejszenie stężenia wodorowęglanów w surowicy do <20 mmol/l w połączeniu z zasadowym moczem i hipokaliemią (stężenie potasu w surowicy <3 mmol/l). Jeśli wystąpi niewyjaśnione zmniejszenie stężenia wodorowęglanów w surowicy (<20 mmol/l) lub zwiększenie stężenia kreatyniny lub BUN w surowicy, należy zmniejszyć dawkę lub opóźnić podanie leku (patrz punkt 4.2).

Pacjentom należy zalecić niezwłoczne zgłaszanie fachowemu personelowi medycznemu występowanie skąpomoczu i bezmoczu.

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

Badania laboratoryjne

Przed rozpoczęciem leczenia i przed każdym cyklem leczenia należy wykonać próby czynnościowe wątroby oraz oznaczyć stężenie kreatyniny i wodorowęglanów w surowicy. Pełną morfologię krwi należy wykonywać przed rozpoczęciem leczenia oraz tak często, jak to jest konieczne, aby obserwować odpowiedź i toksyczność, lecz nie rzadziej niż przed każdym cyklem leczenia, patrz 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 oraz AZA-AML-001) i z tego powodu nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności azacytydyny u tych pacjentów. Najnowsze dane z badań klinicznych z udziałem pacjentów z chorobami układu krążenia lub płuc w wywiadzie wykazały istotnie zwiększoną częstość występowania zdarzeń dotyczących serca związanych ze stosowaniem azacytydyny (patrz punkt 4.8). Dlatego zaleca się zachowanie ostrożności przy przepisywaniu azacytydyny tym pacjentom. Przed leczeniem oraz w jego trakcie należy rozważyć przeprowadzenie oceny wydolności krążeniowo-oddechowej.

Martwicze zapalenie powięzi

U pacjentów leczonych azacytydyną zgłaszano przypadki martwiczego zapalenia powięzi, w tym przypadki zakończone zgonem. U pacjentów, u których wystąpi martwicze zapalenie powięzi, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Azculem oraz bezzwłocznie wdrożyć właściwe leczenie.

Zespół rozpadu guza

Ryzyko zespołu rozpadu guza dotyczy pacjentów z dużym rozmiarem guza przed zastosowaniem leczenia. Tacy pacjenci powinni być ściśle monitorowani i należy podjąć u nich odpowiednie środki ostrożności.

Zespół różnicowania

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych dotyczących interakcji azacytydyny z innymi lekami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

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

Ciąża

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania azacytydyny u kobiet w ciąży. Badania na myszach wykazały szkodliwy wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane. Na podstawie wyników badań na zwierzętach i mechanizmu działania azacytydyny nie należy stosować w okresie ciąży, szczególnie w pierwszym trymestrze, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. W każdym indywidualnym przypadku należy rozważyć korzyści z leczenia w stosunku do możliwego zagrożenia dla płodu.

Karmienie piersią

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

Płodność

Nie ma danych dotyczących wpływu azacytydyny na płodność u ludzi. U zwierząt udokumentowano działania niepożądane azacytydyny na męską płodność (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

Produkt leczniczy Azculem wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas stosowania azacytydyny zgłaszano uczucie zmęczenia. Zaleca się zatem ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Działania niepożądane uważane za możliwe lub prawdopodobnie związane ze stosowaniem azacytydyny wystąpiły u 97% pacjentów.

Najczęstsze ciężkie działania niepożądane odnotowane w kluczowym badaniu (AZA PH GL 2003 CL 001) obejmowały gorączkę neutropeniczną (8,0%) i niedokrwistość (2,3%), które zgłaszano również w badaniach uzupełniających (CALGB 9221 i CALGB 8921). Inne ciężkie działania niepożądane w tych 3 badaniach obejmowały zakażenia, takie jak posocznica neutropeniczna (0,8%) i zapalenie płuc (2,5%) (niektóre ze skutkiem śmiertelnym), małopłytkowość (3,5%), reakcje nadwrażliwości (0,25%) i zdarzenia krwotoczne [np. krwotok mózgowy (0,5%), krwotok z przewodu pokarmowego (0,8%) i krwotok śródczaszkowy (0,5%)].

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

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

Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) odnotowanymi w badaniu AZA-AML-001 w grupie leczonej azacytydyną były gorączka neutropeniczna (25,0%), zapalenie płuc (20,3%) i gorączka

(10,6%). Inne, rzadziej zgłaszane ciężkie działania niepożądane w grupie leczonej azacytydyną obejmowały posocznicę (5,1%), niedokrwistość (4,2%), posocznicę neutropeniczną (3,0%), zakażenie układu moczowego (3,0%), małopłytkowość (2,5%), neutropenię (2,1%), zapalenie tkanki łącznej (2,1%), zawroty głowy (2,1%) i duszność (2,1%).

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

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

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

Częstość występowania określono 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 ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Działania niepożądane przedstawiono w poniższej tabeli zgodnie z największą częstością występowania obserwowaną w którymkolwiek z głównych badań klinicznych.

Tabela 1: Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z MDS lub AML leczonych azacytydyną (badania kliniczne i po wprowadzeniu azacytydyny 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), zapalenie nosogardzieli	posocznica* (w tym bakteryjna, wirusowa i grzybicza), posocznica neutropeniczna*, zakażenie dróg oddechowych (w tym górnych dróg oddechowych i oskrzeli), zakażenie dróg moczowych, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie uchyłków, grzybica jamy ustnej, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie śluzówki nosa, opryszczka pospolita, zakażenie skóry			martwicze zapalenie powięzi*
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)					zespół różnicowania *, a
Zaburzenia krwi i	gorączka neutropeniczna*,	pancytopenia*,			

układu chłonnego	neutropenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość	niewydolność szpiku kostnego			
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcje nadwrażliwości		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	anoreksja, zmniejszony apetyt, hipokaliemia	odwodnienie		zespół rozpadu guza	
Zaburzenia psychiczne	bezsenność	stan splątania, lęk			
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, ból głowy	krwotok śródczaszkowy*, omdlenie, senność, letarg			
Zaburzenia oka		krwotok oczny, krwotok spojówkowy			
Zaburzenia serca		wysięk osierdziowy	zapalenie osierdzia		
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie tętnicze*, nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne, krwiał			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiercia	duszność, krwawienie z nosa	wysięk opłucnowy, duszność wysiłkowa, ból gardła i krtani		choroba śródmiaższ owa płuc	
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, wymioty, zaparcia, nudności, ból brzucha (w tym uczucie dyskomfortu w nadbrzuszu i w obrębie brzucha)	krwotok żołądkowo- jelitowy* (w tym krwotok z jamy ustnej), krwotok hemoroidalny, zapalenie jamy ustnej, krwawienie z dziąseł, dyspepsja			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			niewydolność wątroby*, postępująca śpiączka wątrobowa		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wybroczyny punktowe, świąd (w tym uogólniony), wysypka, podskórne wylewy krwawe	plamica, łysienie, pokrzywka, rumień, wysypka plamkowa	ostra gorączkowa dermatoza neutrofilowa, ropne zgorzelinowe zapalenie skóry		zapalenie naczyni skóry
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej	bóle stawów, bóle mięśniowo- szkieletowe (w tym pleców, kości i kończyn)	skurcze mięśni, ból mięśni			
Zaburzenia nerek i		niewydolność nerek*,	nerkowa kwasica		

dróg moczowych		krwimocz, podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy	cewkowa		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka*, zmęczenie, astenia, ból w klatce piersiowej, rumień w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia (nieokreślona)	siniaki, krwiaki, stwardnienie, wysypka, świąd, stan zapalny, odbarwienie, guzki i krwotok (w miejscu wstrzyknięcia), złe samopoczucie, dreszcze, krwawienie w miejscu wkłucia cewnika		martwica w miejscu wstrzyknięcia	
Badania diagnostyczne	zmniejszenie masy ciała				

* = zgłaszano rzadkie przypadki śmiertelne

^a = 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 w trakcie pierwszych 2 cykli leczenia, po czym występują one z mniejszą częstością u pacjentów z przywróconą czynnością układu krwiotwórczego. W przypadku większości hematologicznych działań niepożądanych zastosowano rutynowe kontrole pełnej morfologii krwi i opóźnienie podania azacytydyny w następnym cyklu, profilaktyczne podanie antybiotyków i (lub) w miarę potrzeb wspomaganie czynnikami wzrostu (np. G-CSF) w neutropenii oraz przetoczenia krwi w niedokrwistości lub małopłytkowości.

Zakażenia

Mielosupresja może prowadzić do neutropenii i zwiększonego ryzyka wystąpienia zakażeń. U pacjentów otrzymujących azacytydynę zgłaszano ciężkie działania niepożądane, takie jak posocznica, w tym posocznica neutropeniczna, i zapalenie płuc, niektóre ze skutkiem śmiertelnym. Zakażenia można leczyć, stosując leki przeciwważkowe oraz wspomaganie czynnikami wzrostu (np. G-CSF) w przypadku neutropenii.

Krwawienie

U pacjentów otrzymujących azacytydynę może wystąpić krwawienie. Zgłaszano ciężkie działania niepożądane, takie jak krwotok z przewodu pokarmowego i krwotok śródczaszkowy. Pacjentów należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych krwawienia, w szczególności pacjentów z istniejącą uprzednio bądź związaną z leczeniem małopłytkowością.

Nadwrażliwość

U pacjentów otrzymujących azacytydynę zgłaszano ciężkie reakcje nadwrażliwości. W przypadku wystąpienia reakcji rzekomoanafilaktycznej należy natychmiast przerwać stosowanie azacytydyny i rozpocząć odpowiednie leczenie objawowe.

Działania niepożądane dotyczące skóry i tkanki podskórnej

Większość działań niepożądanych dotyczących skóry i tkanki podskórnej była związana z miejscem wstrzyknięcia. Żadne z tych działań niepożądanych nie prowadziło do przerwania leczenia azacytydyną ani do zmniejszenia dawki azacytydyny w badaniach głównych. Większość działań niepożądanych wystąpiła podczas pierwszych 2 cykli leczenia i zwykle zmniejszała się w kolejnych cyklach. Działania

niepożądane dotyczące tkanki podskórnej, takie jak wysypka/stan zapalny/świąd w miejscu wstrzyknięcia, wysypka, rumień i zmiany skórne, mogą wymagać równoczesnego zastosowania produktów leczniczych, takich jak leki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Te reakcje skórne należy odróżnić od zakażeń tkanek miękkich, występujących czasami 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 wiodącego do zgonu. Leczenie zakaźnych działań niepożądanych, patrz punkt 4.8 Zakażenia.

Działania niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego

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 w przypadku nudności i wymiotów, lekami przeciwbiegunkowymi w przypadku biegunki oraz lekami przeczyszczającymi i (lub) środkami zmiękczającymi stolec w przypadku zaparcia.

Działania niepożądane dotyczące nerek

U pacjentów leczonych azacytydyną zgłaszano zaburzenia czynności nerek, począwszy od podwyższonego stężenia kreatyniny w surowicy oraz krwiomoczu, aż po nerkową kwasicę cewkową, 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 przypadki zgonu podczas leczenia azacytydyną (patrz punkt 4.4).

Zdarzenia dotyczące serca

Dane z badania klinicznego umożliwiającego 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

Dostępne są ograniczone informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania azacytydyny u pacjentów w wieku ≥ 85 lat [dla 14 (5,9%) pacjentów w wieku ≥ 85 lat leczonych w badaniu AZA-AML-001].

Dzieci i młodzież

W badaniu AZA-JMML-001 28 dzieci i nastolatków (w wieku od 1 miesiąca do poniżej 18 lat) leczono azacytydyną z powodu MDS (n = 10) lub młodzieńczej białaczki mielomonocytovej (ang. *juvenile myelomonocytic leukaemia*, JMML) (n = 18) (patrz punkt 5.1).

U wszystkich 28 pacjentów wystąpiło co najmniej 1 zdarzenie niepożądane, a u 17 (60,7%) wystąpiło co najmniej 1 zdarzenie związane z leczeniem. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi w całej populacji dzieci i młodzieży były gorączka, zdarzenia hematologiczne, w tym niedokrwistość, małopłytkowość i gorączka neutropeniczna, oraz zdarzenia żołądkowo-jelitowe, w tym zaparcia i wymioty.

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

W badaniu AZA-AML-004 7 dzieci (w wieku od 2 do 12 lat) było leczonych azacytydyną z powodu AML w celu leczenia nawrotu molekularnego po pierwszej całkowitej remisji [CR1] (patrz punkt 5.1).

U wszystkich 7 pacjentów wystąpiło co najmniej 1 zdarzenie niepożądane związane z leczeniem. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były neutropenia, nudności, leukopenia,

małopłytkowość, biegunka i zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT). U dwóch pacjentów wystąpiło zdarzenie związane z leczeniem prowadzące do przerwania podawania leku (gorączka neutropeniczna, neutropenia).

Nie stwierdzono nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa u ograniczonej liczby dzieci i młodzieży leczonych azacytydyną w trakcie badania klinicznego. Ogólny profil bezpieczeństwa był zgodny z profilem bezpieczeństwa 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.: 22 49-21-301, faks: 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych zgłoszono jeden przypadek przedawkowania azacytydyny. U pacjenta wystąpiła biegunka, nudności i wymioty po otrzymaniu pojedynczej dawki dożylniej około 290 mg/m² pc., blisko 4-krotności zalecanej dawki początkowej.

W przypadku przedawkowania należy monitorować stan pacjenta, wykonując odpowiednie badania morfologii krwi, i w razie konieczności zastosować leczenie wspomagające. Nie jest znana swoista odtrutka na przedawkowanie azacytydyny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, analogi pirymidyny; kod ATC: L01BC07

Mechanizm działania

Uważa się, że azacytydyna działa przeciwnowotworowo za pośrednictwem wielu mechanizmów, w tym cytotoksyczności na nieprawidłowe komórki krwiotwórcze w szpiku kostnym i hipometylacji DNA. Działanie cytotoksyczne azacytydyny może wynikać z wielu mechanizmów, w tym z hamowania syntezy DNA, RNA i białek, wbudowywania się do RNA i DNA oraz aktywacji szlaków uszkodzenia DNA. Komórki nieulegające proliferacji są względnie niewrażliwe na azacytydynę. Włączenie azacytydyny do DNA powoduje dezaktywację metylotransferaz DNA, co prowadzi do hipometylacji DNA. Hipometylacja DNA nieprawidłowo metylowanych genów związanych ze szlakami prawidłowej regulacji cyklu komórkowego, różnicowania i śmierci komórkowej może prowadzić do ponownej ekspresji genów oraz przywrócenia komórkom nowotworowym zdolności do supresji nowotworu. Względne znaczenie hipometylacji DNA dla efektów klinicznych, w porównaniu z cytotoksycznością lub innymi działaniami azacytydyny, nie zostało ustalone.

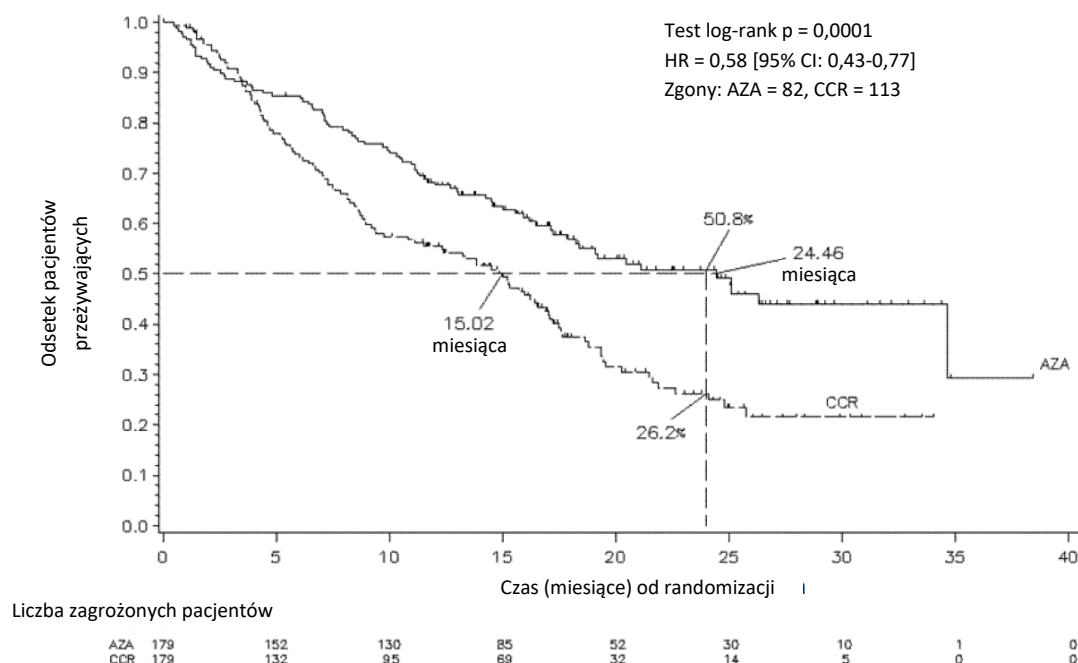
Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Populacja osób dorosłych [MDS, CMML i AML (20-30% blastów w szpiku)]

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania azacytydyny były badane w międzynarodowym, wieloośrodkowym, kontrolowanym, prowadzonym metodą otwartej próby, randomizowanym badaniu

porównawczym fazy III 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 objawowe (ang. *best supportive care*, BSC) (n = 179) porównywano z tradycyjnymi metodami leczenia (ang. *conventional care regimens*, CCR). CCR składało się z samego BSC (n = 105), cytarabiny w małych dawkach i BSC (n = 49) lub standardowej chemioterapii indukcyjnej i BSC (n = 25). Przed randomizacją pacjenci zostali wcześniej wybrani przez lekarza do 1 z 3 metod CCR. Pacjenci otrzymywali ten wstępnie wybrany schemat, jeśli nie zostali zrandomizowani do grupy otrzymującej azacytydynę. W ramach kryteriów włączenia wymagano, aby stan sprawności pacjentów w skali ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) wynosił 0-2. Pacjenci z wtórnym MDS byli wykluczeni z badania. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania był całkowity czas przeżycia. Azacytydynę podawano podskórnie w dawce 75 mg/m² pc. na dobę przez 7 dni, po czym następował okres odpoczynku trwający 21 dni (28-dniowy cykl leczenia), przez medianę 9 cykli (zakres = 1-39) i średnio 10,2 cyklu. W populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (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). Dwuletni współczynnik przeżycia wynosił 50,8% u pacjentów otrzymujących azacytydynę w porównaniu z 26,2% u pacjentów otrzymujących CCR (p < 0,0001).



LEGENDA: AZA = azacytydyna; CCR = konwencjonalne schematy leczenia; CI = przedział ufności; HR = współczynnik ryzyka

Korzyści dotyczące czasu przeżycia po zastosowaniu azacytydyny były zgodne, niezależnie od opcji leczenia CCR (samo BSC, cytarabina w niskiej dawce z BSC lub standardowa chemioterapia indukcyjna z BSC) zastosowanej w grupie kontrolnej.

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

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

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

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

Odpowiedź była oceniana przez badacza lub niezależną komisję weryfikacyjną (ang. *Independent Review Committee*, IRC). Odpowiedź ogółem [remisja całkowita (ang. *complete remission*, CR) + remisja częściowa (ang. *partial remission*, PR)] określona przez badacza wynosiła 29% w grupie azacytydyny i 12% w złożonej grupie leczonej CCR ($p = 0,0001$). Odpowiedź całkowita (CR + PR) określona przez 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 pomiędzy oceną odpowiedzi przez IRC i badacza wynikały z kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej (ang. *International Working Group*, IWG) wymagających poprawy morfologii krwi obwodowej i utrzymania takiej poprawy przez co najmniej 56 dni. Korzyści dotyczące czasu przeżycia wykazano również u pacjentów, którzy nie uzyskali całkowitej lub częściowej odpowiedzi po leczeniu azacytydyną. Poprawa hematologiczna (większa lub mniejsza) według ustaleń IRC wystąpiła u 49% pacjentów otrzymujących azacytydynę w porównaniu z 29% pacjentów leczonych złożonymi CCR ($p < 0,0001$).

U pacjentów z jedną lub kilkoma nieprawidłowościami cytogenetycznymi na początku badania odsetek pacjentów z dużą odpowiedzią cytogenetyczną był podobny w grupie otrzymującej azacytydynę i w złożonej grupie leczonej CCR. Mniejsza odpowiedź cytogenetyczna była statystycznie znamienne ($p = 0,0015$) większa 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 wskazanie przedstawiono w punkcie 4.1).

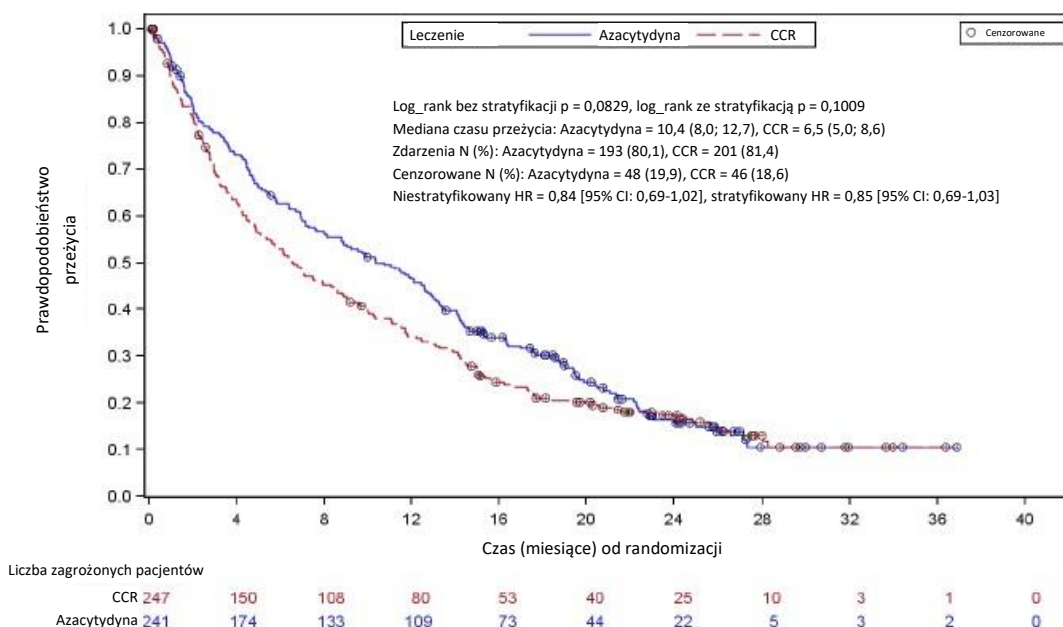
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania azacytydyny oceniano w międzynarodowym, wieloośrodkowym, kontrolowanym, otwartym, prowadzonym w grupach równoległych badaniu fazy III u pacjentów w wieku 65 lat i starszych z nowo rozpoznaną AML de novo lub wtórną AML z >30% blastów w szpiku zgodnie z klasyfikacją WHO, którzy nie kwalifikowali się do HSCT. Azacytydynę oraz 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 cytarabiną i antracykliną z BSC (n = 44). Przed randomizacją pacjenci zostali wcześniej wybrani przez lekarza do 1 z 3 metod CCR. Pacjenci otrzymywali wstępnie wybrany schemat, jeśli nie zostali zrandomizowani do grupy otrzymującej azacytydynę. W ramach kryteriów włączenia wymagano, aby stan sprawności pacjentów w skali ECOG wynosił 0-2 oraz aby ryzyko wynikające z nieprawidłowości cytogenetycznych było umiarkowane lub duże. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania był całkowity czas przeżycia.

Azacytydyna była podawana podskórnie w dawce 75 mg/m² pc. na dobę przez 7 dni, po czym następował okres odpoczynku trwający 21 dni (28-dniowy cykl leczenia), przez medianę 6 cykli (zakres 1-28), u pacjentów z grupy wyłącznie BSC medianę 3 cykli (zakres 1-20), u pacjentów otrzymujących cytarabinę w małych dawkach medianę 4 cykli (zakres 1-25) oraz u pacjentów otrzymujących standardową intensywną chemioterapię medianę 2 cykli (zakres 1-3, cykl indukcyjny plus 1 lub 2 cykle konsolidacyjne).

Indywidualne parametry początkowe były porównywalne pomiędzy grupami otrzymującymi azacytydynę i CCR. Mediana wieku pacjentów wynosiła 75,0 lat (zakres: 64 do 91 lat), 75,2% było rasy kaukaskiej, a 59,0% stanowili mężczyźni. Na początku badania u 60,7% pacjentów stwierdzono 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 w porównaniu z 34,3% u pacjentów otrzymujących CCR.



Model hazardu proporcjonalnego Coxa skorygowany dla wstępnie zdefiniowanych wyjściowych czynników prognostycznych określił współczynnik ryzyka dla azacytydyny wobec CCR na poziomie 0,80 (95% CI: 0,66; 0,99; p=0,0355).

Ponadto, chociaż badanie nie miało wystarczającej mocy statystycznej dla wykazania statystycznie istotnej różnicy w porównaniu azacytydyny z wstępnie selekcionowanymi grupami terapeutycznymi CCR,

czas przeżycia pacjentów leczonych azacytydyną był dłuższy w porównaniu z opcjami terapeutycznymi CCR samym BSC oraz cytarabiną w małych dawkach z BSC i był podobny w porównaniu ze standardową intensywną chemioterapią z BSC.

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

Odpowiedź hematologiczna i cytogenetyczna była oceniana przez badacza i IRC; uzyskane wyniki okazały się podobne. Współczynnik odpowiedzi ogółem [remisja całkowita (CR) i remisja całkowita z niepełną regeneracją morfologii krwi (CRi)] określony przez IRC wynosił 27,8% w grupie otrzymującej azacytydynę oraz 25,1% w złożonej grupie leczonej 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 dotyczące czasu przeżycia wykazano również u pacjentów, którzy nie uzyskali całkowitej odpowiedzi na azacytydynę w porównaniu z CCR.

Leczenie azacytydyną spowodowało poprawę liczby krwinek obwodowych i zmniejszenie potrzeby przetoczeń czerwonych krwinek i płytek krwi. Pacjenta uznawano za zależnego od przetoczeń czerwonych krwinek lub płytek krwi podczas oceny wyjściowej, jeżeli wykonano u niego co najmniej jedną transfuzję czerwonych krwinek lub płytek krwi w okresie 56 dni (8 tygodni) odpowiednio podczas randomizacji lub przed randomizacją. Pacjenta uznawano za niezależnego od przetoczeń czerwonych krwinek lub płytek krwi w okresie leczenia, jeśli u pacjenta nie przeprowadzono żadnego przetoczenia czerwonych krwinek lub płytek krwi odpowiednio przez 56 kolejnych dni w okresie zgłaszania.

Spośród pacjentów w grupie otrzymującej azacytydynę zależnych od przetoczeń czerwonych krwinek na początku badania 38,5% (95% CI = 31,1; 46,2) uniezależniło się od przetoczeń czerwonych krwinek podczas okresu leczenia, w porównaniu z 27,6% (95% CI = 20,9; 35,1) pacjentów w złożonej grupie CCR. U pacjentów, którzy na początku badania byli zależni od przetoczeń czerwonych krwinek i uniezależnili się od nich podczas leczenia, mediana czasu trwania niezależności od przetoczeń czerwonych krwinek w grupie 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) uniezależniło się od przetoczeń płytek krwi w okresie leczenia, w porównaniu z 29,3% (95% CI = 19,7; 40,4) pacjentów w złożonych grupach leczonych CCR. U pacjentów, którzy na początku badania byli zależni od przetoczeń płytek krwi i uniezależnili się od nich podczas leczenia, mediana czasu trwania niezależności od przetoczeń płytek krwi wyniosła 10,8 miesiąca w grupie otrzymującej azacytydynę i 19,2 miesiąca w grupie CCR.

Jakość życia uwarunkowaną stanem zdrowia (ang. *Health-Related Quality of Life*, HRQoL) oceniano przy użyciu kwestionariusza European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30). Dane dotyczące HRQoL mogą być analizowane w podgrupie całej badanej populacji. Chociaż w analizie istnieją ograniczenia, dostępne dane sugerują, 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 rozpoznany zaawansowanym MDS albo JMML. Głównym celem badania klinicznego była ocena wpływu azacytydyny na wskaźnik odpowiedzi w dniu 28. cyklu 3.

Pacjentów (z MDS, n = 10; z JMML, n = 18; wiek od trzech miesięcy do 15 lat; 71% płci męskiej) leczono azacytydyną podawaną dożylnie w dawce 75 mg/m² pc. na dobę w dniach 1.–7. 28-dniowego cyklu przez co najmniej trzy cykle, a maksymalnie przez sześć cykli.

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

Do grupy badawczej JMML włączono 18 pacjentów (13 mutacji somatycznych *PTPN11*, 3 *NRAS*, 1 *KRAS* i 1 rozpoznanie kliniczne nerwiakowłókniaowości typu 1 [ang. *neurofibromatosis type 1*, *NF-1*]). Szesnastu pacjentów ukończyło 3 cykle leczenia, a 5 z nich ukończyło 6 cykli. Łącznie 11 pacjentów z JMML wykazywało odpowiedź kliniczną w dniu 28. cyklu 3, a spośród tych 11 uczestników u dziewięciu (50%) potwierdzono odpowiedź kliniczną [trzech uczestników z potwierdzoną remisją całkowitą (ang. *confirmed complete remission*, cCR) i sześciu z potwierdzoną odpowiedzią 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 II 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 pacjentów [mediana wieku 6,7 roku (zakres od 2 do 12 lat); 71,4% płci męskiej] było leczonych dożylnie azacytydyną w dawce 100 mg/m² pc., codziennie w dniach od 1 do 7 każdego 28-dniowego cyklu, przez maksymalnie 3 cykle.

U pięciu pacjentów przeprowadzono ocenę minimalnej choroby resztkowej (MRD) w dniu 84., przy czym u 4 pacjentów uzyskano stabilizację molekularną (n = 3) lub poprawę molekularną (n = 1), a u 1 pacjenta wystąpił nawrót kliniczny. Sześciu z 7 pacjentów [90% (95% CI = 0,4; 1,0)] leczonych azacytydyną zostało poddanych HSCT.

Ze względu na małą liczebność próby nie można ustalić skuteczności azacytydyny w leczeniu AML u dzieci i młodzieży.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa znajdują się w punkcie 4.8.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 75 mg/m² pc. azacytydyna była szybko wchłaniana, z maksymalnymi stężeniami w osoczu wynoszącymi 750 ± 403 ng/ml, występującymi 0,5 godziny po podaniu dawki (pierwszy punkt pobierania próbek). Bezwzględna biodostępność azacytydyny po podaniu podskórnym względem podania dożylnego (pojedyncze dawki 75 mg/m² pc.) wynosiła około 89% w oparciu o pole pod krzywą (AUC).

Pole pod krzywą i maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) po podaniu podskórnym azacytydyny były w przybliżeniu proporcjonalne w zakresie dawek od 25 do 100 mg/m² pc.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Na podstawie danych z badań *in vitro* wydaje się, że w metabolizmie azacytydyny nie uczestniczą izoenzymy cytochromu P450 (CYP), UDP-glukuronozylotransferazy (UGT), sulfotransferazy (SULT) i transferazy glutationowe (GST).

Azacytydyna ulega samoistnej hydrolizie i deaminacji z udziałem deaminazy cytydyny. W frakcjach S9 ludzkiej wątroby 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 wskazuje, że w stężeniach od 1,0 µM do 100 µM (tj. do około 30-krotnie większych niż osiągalne klinicznie stężenia) azacytydyna nie indukuje CYP 1A2, 2C19, 3A4 ani 3A5. W badaniach oceniających hamowanie szeregu izoenzymów P450 (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4) azacytydyna w dawce do 100 µM nie miała działania hamującego. Indukcja lub hamowanie enzymu CYP przez azacytydynę przy klinicznie osiągalnych stężeniach w osoczu jest zatem mało prawdopodobne.

Eliminacja

Azacytydyna jest szybko usuwana z osocza ze średnim okresem półtrwania w fazie eliminacji (t_{1/2}) po podaniu podskórnym wynoszącym 41 ± 8 minut. Po podskórnym podaniu azacytydyny w dawce 75 mg/m² pc. raz na dobę przez 7 dni nie występuje akumulacja. Wydalanie z moczem jest główną drogą eliminacji azacytydyny i (lub) jej metabolitów. Po dożylnym i podskórnym podaniu ¹⁴C-azacytydyny odpowiednio 85 i 50% podanej radioaktywności stwierdzano w moczu, natomiast <1% wykrywano w kale.

Szczególne grupy pacjentów

Nie badano formalnie wpływu zaburzeń czynności wątroby (patrz punkt 4.2), płci, wieku lub rasy na farmakokinetykę azacytydyny.

Dzieci i młodzież

W badaniu AZA-JMML-001 analizę farmakokinetyczną określono na podstawie 10 pacjentów pediatrycznych z MDS i 18 pacjentów pediatrycznych z JMML w 7. dniu 1. cyklu (patrz punkt 5.1). Mediana wieku (zakres) pacjentów z MDS wynosiła 13,3 (1,9-15) roku i 2,1 (0,2-6,9) roku u pacjentów z JMML.

Po dożylnym podaniu dawki 75 mg/m² pc. azacytydyna szybko osiągała wartość C_{max} w ciągu 0,083 godziny, zarówno w populacji MDS, jak i JMML. Średnia geometryczna C_{max} wynosiła 1797,5 i 1066,3 ng/ml, a średnia geometryczna AUC_{0-∞} wynosiła 606,9 i 240,2 ng·h/ml odpowiednio u pacjentów z MDS i JMML. Średnia geometryczna objętości dystrybucji u pacjentów z MDS i JMML wynosiła odpowiednio 103,9 i 61,1 l. Okazało się, że całkowita ekspozycja osoczowa azacytydyny była większa u pacjentów z MDS, jednakże zaobserwowano umiarkowaną do wysokiej zmienność międzyosobniczą zarówno dla AUC, jak i C_{max}.

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

Dane farmakokinetyczne z badania AZA-JMML-001 zebrano razem i porównano z danymi farmakokinetycznymi dotyczącymi 6 dorosłych pacjentów z MDS, którzy otrzymywali dożylnie azacytydynę w dawce 75 mg/m² pc. w badaniu AZA-2002-BA-002. Średnie wartości C_{max} i AUC_{0-t} azacytydyny były podobne u pacjentów dorosłych i dzieci po podaniu dożylnym (odpowiednio 2750 ng/ml w porównaniu z 2841 ng/ml i 1025 ng·h/ml w porównaniu z 882,1 ng·h/ml).

W badaniu AZA-AML-004 analizę farmakokinetyczną określono u 6 z 7 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) roku.

Po podaniu wielokrotnych dawek 100 mg/m² pc. średnie geometryczne C_{max} i AUC_{0-tau} w dniu 7. cyklu 1. wynosiły odpowiednio 1557 ng/ml i 899,6 ng·h/ml, z wysoką zmiennością międzyosobniczą (CV% odpowiednio 201,6% i 87,8%). Azacytydyna szybko osiągała C_{max} , przy medianie czasu wynoszącej 0,090 godziny po podaniu dożylnym i zmniejszała się ze średnią geometryczną $t_{1/2}$ wynoszącą 0,380 godziny. Średnie geometryczne klirensu i objętości dystrybucji wynosiły odpowiednio 127,2 l/h i 70,2 l.

Ekspozycja farmakokinetyczna (azacytydyna) obserwowana u dzieci z AML z nawrotem molekularnym po CR1 była porównywalna do ekspozycji na podstawie zbiorczych danych 10 dzieci z MDS i 18 dzieci z JMML, a także porównywalna do ekspozycji na azacytydynę u dorosłych z MDS.

Zaburzenia czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek nie mają istotnego wpływu na ekspozycję farmakokinetyczną na azacytydynę po pojedynczym i wielokrotnym podaniu podskórnym. Po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 75 mg/m² pc. średnie wartości ekspozycji (AUC i C_{max}) u osób z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zwiększyły się odpowiednio o 11-21%, 15-27% i 41-66% w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek. Jednakże ekspozycja mieściła się w zakresie ekspozycji obserwowanym u osób z prawidłową czynnością nerek. Azacytydyna może być podawana pacjentom z zaburzeniami czynności nerek bez początkowego dostosowywania dawki, pod warunkiem, że pacjenci ci są monitorowani pod kątem 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 oceniano u myszy i szczurów. Azacytydyna podawana dootrzewnowo 3 razy w tygodniu przez 52 tygodnie powodowała powstawanie guzów układu krwiotwórczego u samic myszy. U myszy leczonych azacytydyną podawaną dootrzewnowo przez 50 tygodni obserwowano zwiększoną częstość występowania nowotworów guzów w układzie chłonno-siateczkowym, płucach, sutkach i skórze. Badanie rakotwórczości na szczurach wykazało zwiększoną częstość występowania guzów jądra.

Wczesne badania embriotoksyczności u myszy wykazały częstość występowania wewnątrzmacicznej śmierci zarodków wynoszącą 44% (zwiększona resorpcja) po pojedynczym wstrzyknięciu dootrzewnowym azacytydyny podczas organogenezy. U myszy, którym podano azacytydynę podczas lub przed zamknięciem podniebienia twardego, wykryto nieprawidłowości rozwojowe w mózgu. U szczurów

azacytydyna nie powodowała działań niepożądanych, gdy była podawana przed implantacją, ale była wyraźnie embriotoksyczna, gdy podawano ją w okresie organogenezy. Nieprawidłowości płodu podczas organogenezy u szczurów obejmowały: nieprawidłowości OUN (egzencefalia / przepuklina mózgowa), anomalie kończyn (mikromelia, stopa zdeformowana, syndaktylia, oligodaktylia) i inne (mikroftalmia, mikrognatia, 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. Podanie azacytydyny samcom szczurów prowadziło do utraty masy jąder i najądrza, obniżonej liczby plemników, obniżonego współczynnika ciąży, zwiększenia liczby płodów nieprawidłowych i zwiększonej liczby straconych płodów przez pokryte samice (patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E 421)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka z proszkiem:

3 lata

Po rekonstytucji:

Po rozpuszczeniu produktu leczniczego Azculem w nieschłodzonej wodzie do wstrzykiwań wykazano chemiczną i fizyczną stabilność użytkową przygotowanego produktu leczniczego przez 45 minut w temperaturze 25°C oraz przez 8 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C.

Okres ważności przygotowanego produktu leczniczego można przedłużyć, rozpuszczając go w schłodzonej (2°C do 8°C) wodzie do wstrzykiwań. Po rozpuszczeniu produktu leczniczego Azculem w schłodzonej (2°C do 8°C) wodzie do wstrzykiwań wykazano chemiczną i fizyczną stabilność użytkową przygotowanego produktu leczniczego przez 22 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia otrzymaną zawiesinę należy natychmiast użyć. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, użytkownik jest odpowiedzialny za okres użycia i warunki przechowywania przed użyciem, które nie mogą być dłuższe niż 8 godzin w temperaturze 2°C-8°C dla produktu przygotowanego w nieschłodzonej wodzie do wstrzykiwań lub 22 godziny dla produktu przygotowanego w schłodzonej (2°C-8°C) wodzie do wstrzykiwań.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nieotwarte fiolki

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Zawiesina po rekonstytucji

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła bezbarwnego typu I zamknięta bromobutylovym szarym korkiem gumowym i aluminiowym kapslem z zielonym krążkiem polipropylenowym, zawierająca 100 mg azacytydyny. Każda fiolka jest opcjonalnie osłonięta cienką przezroczystą folią.

Wielkość opakowania: 1 fiolka

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

Zalecenia dotyczące bezpiecznego postępowania

Azculem jest cytotoksycznym produktem leczniczym i – podobnie jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych związków – należy zachować ostrożność podczas obchodzenia się z zawiesinami azacytydyny i ich przygotowywania. Należy przestrzegać procedur właściwego przygotowania i usuwania przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

W przypadku kontaktu rozpuszczonej azacytydyny ze skórą należy natychmiast dokładnie przemyć skórę wodą z mydłem. W przypadku kontaktu z błonami śluzowymi spłukać je dokładnie wodą.

Procedura rekonstytucji

Produkt leczniczy Azculem należy rozpuścić w wodzie do wstrzykiwań. Okres ważności przygotowanego produktu leczniczego można przedłużyć, rozpuszczając go w schłodzonej (2°C do 8°C) wodzie do wstrzykiwań. Szczegółowe informacje dotyczące przechowywania produktu po rekonstytucji podano poniżej.

1. Należy przygotować następujące materiały:
Fiolka(-i) azacytydyny; fiolka(-i) wody do wstrzykiwań; niejałowe rękawice chirurgiczne; waciki nasączone alkoholem; strzykawka(-i) o poj. 5 ml do wstrzykiwań z igłą(-ami).
2. Do strzykawki należy pobrać 4 ml wody do wstrzykiwań, upewniając się, czy ze strzykawki usunięto powietrze.
3. Igłę strzykawki zawierającej 4 ml wody do wstrzykiwań należy wprowadzić przez gumowy korek fiolki zawierającej azacytydynę, a następnie wstrzyknąć wodę do wstrzykiwań do fiolki.
4. Po wyjęciu strzykawki i igły energicznie wstrząsać fiolką aż do uzyskania jednorodnej mętnej zawiesiny. Po rekonstytucji, każdy ml zawiesiny zawiera 25 mg azacytydyny (100 mg/ 4 ml). Sporządzony produkt jest jednorodną, mętną zawiesiną, bez aglomeratów. Produkt należy usunąć, jeśli zawiera duże cząstki lub aglomeraty. Nie filtrować zawiesiny po rekonstytucji, ponieważ może to spowodować usunięcie substancji czynnej. Należy wziąć pod uwagę, że w niektórych adapterach, iglicach oraz systemach zamkniętych występują filtry, dlatego nie należy używać takich systemów do podawania produktu leczniczego po rekonstytucji.
5. Należy oczyścić 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 ilość produktu leczniczego potrzebną do podania właściwej dawki, upewniając się, czy ze strzykawki zostało usunięte powietrze. Następnie należy wyjąć strzykawkę z igłą z fiolki i wyrzucić igłę.
6. Następnie należy mocno nałożyć na strzykawkę świeżą igłę do wstrzyknięć podskórnych (zalecana 25 G). Nie należy przepłukiwać igły przed wstrzyknięciem, aby zmniejszyć częstość występowania miejscowych reakcji w miejscu wstrzyknięcia.
7. Jeśli potrzebna jest więcej niż 1 fiolka, należy powtórzyć wszystkie powyższe kroki w celu przygotowania zawiesiny. W przypadku dawek wymagających więcej niż 1 fiolki dawkę należy równo podzielić, np. dawka 150 mg = 6 ml, 2 strzykawki po 3 ml w każdej strzykawce. Ze względu na retencję w fiolce i igle pobranie całości zawiesiny z fiolki może nie być możliwe.

8. Bezpośrednio przed podaniem z zawartości strzykawki dozującej należy ponownie uzyskać zawiesinę. Przez maksymalnie 30 minut przed podaniem należy pozostawić strzykawkę wypełnioną przygotowaną zawiesiną do osiągnięcia temperatury około 20°C-25°C. Jeśli minęło więcej niż 30 minut, zawiesinę należy odpowiednio usunąć i przygotować nową dawkę. W celu ponownego uzyskania zawiesiny energicznie toczyć strzykawkę między dłońmi, aż do uzyskania jednородnej, mętnej zawiesiny. Produkt należy usunąć, jeśli zawiera duże cząstki lub aglomeraty.

Przechowywanie produktu po rekonstytucji

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

Obliczanie indywidualnej dawki

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

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

Poniższa tabela stanowi jedynie przykład wyliczenia indywidualnych dawek azacytydyny na podstawie średniej wartości pc. wynoszącej 1,8 m².

<u>Dawka mg/m²</u> <u>(% zalecanej dawki</u> <u>początkowej)</u>	<u>Całkowita dawka w</u> <u>oparciu o wartość pc.</u> <u>wynoszącą 1,8 m²</u>	<u>Liczba potrzebnych</u> <u>fiolek</u>	<u>Wymagana całkowita</u> <u>objętość przygotowanej</u> <u>zawiesiny</u>
75 mg/m ² (100%)	135 mg	2 fiolki	5,4 ml
37,5 mg/m ² (50%)	67,5 mg	1 fiolka	2,7 ml
25 mg/m ² (33%)	45 mg	1 fiolka	1,8 ml

Sposób podawania

Przygotowany produkt leczniczy Azculem należy wstrzyknąć podskórną (wprowadzić igłę pod kątem 45-90°) przy użyciu igły o rozmiarze 25 G w ramię, udo lub brzuch.

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

Należy zmieniać miejsca wstrzyknięcia. Nowe wstrzyknięcia należy wykonywać w odległości co najmniej 2,5 cm od poprzedniego miejsca i nigdy nie wstrzykiwać w miejsca tkliwe, zasinione, zaczerwienione lub stwardniałe.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Onkogen Kft.
1037 Budapeszt,
Bécsi Road 77-79.
Węgry

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

27305

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: Sierpień 29, 2022

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

11/12/2023