

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vidaza 25 mg/ml por szuszpenziós injekcióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg azacitidin injekciós üvegenként. Feloldást követően a szuszpenzió 25 mg azacitidint tartalmaz milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por szuszpenziós injekcióhoz.

Fehér liofilizált por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Vidaza a következő betegségek esetén olyan felnőtt betegek kezelésére javallott, akik nem alkalmasak haemopoeticus őssejttranszplantációra (HSCT):

- a Nemzetközi Prognosztikai Pontozási Rendszer (*International Prognostic Scoring System, IPSS*) szerinti közepes-2 és nagy kockázatú myelodysplasiás szindróma (MDS),
- krónikus myelomonocytás leukaemia (CMML) 10-29% csontvelő blaszt sejttel, myeloproliferatív betegség nélkül,
- az Egészségügyi Világszervezet (WHO) osztályozása szerinti akut myeloid leukaemia (AML) 20-30% blaszttal és több sejtvonalat érintő dysplasiával,
- a WHO osztályozása szerinti, 30%-ot meghaladó csontvelői blasztsejt aránnyal járó AML.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Vidaza-kezelést kemoterápiás szerek alkalmazásában jártas orvos felügyelete mellett kell megkezdeni és ellenőrizni. A betegek előzetesen antiemetikumokkal kezelendők a hányinger és a hányás megelőzésére.

Adagolás

Az első kezelési ciklusra javasolt kezdő adag minden beteg esetében – tekintet nélkül a kiindulási hematológiai laborértékekre – 75 mg/testfelszín m² subcutan injekcióban 7 napon keresztül naponta adva, amelyet 21 napos szünet követ (28 napos kezelési ciklus).

A betegeket javasolt legalább 6 kezelési cikluson keresztül kezelni. A kezelést addig kell folytatni, amíg az a beteg számára hasznos, vagy amíg a betegség nem progrediál.

A betegeknél a hematológiai választ/toxicitást és a vesetoxicitást monitorozni kell (lásd 4.4 pont). Szükség lehet a következő ciklus megkezdésének elhalasztására vagy az adag az alább leírtak szerinti csökkentésére.

Laboratóriumi vizsgálatok

A kezelés és az egyes kezelési ciklusok megkezdése előtt el kell végezni a májfunkciós vizsgálatokat, meg kell határozni a szérum kreatininszintet és a szérum bikarbonátszintet. A teljes vérképet a kezelés megkezdése előtt, valamint a terápiás válasz és a toxicitás felmérése érdekében szükség szerint, de legalább mindegyik kezelési ciklus előtt meg kell vizsgálni.

A dózis módosítása hematológiai toxicitás miatt

Hematológiai toxicitásnak tekintendő, ha egy adott ciklusban a legalacsonyabb mért érték (nadír) vérlemezkek esetén $\leq 50,0 \times 10^9/l$ és/vagy a teljes neutrofilszám (*absolute neutrophil count, ANC*) $\leq 1 \times 10^9/l$.

Helyreállásnak tekintendő, ha a hematológiai toxicitás által érintett sejtvonala(k) sejtszámainak emelkedése legalább a nadír és a kiindulási érték különbségének fele plusz a nadír értéke (vagyis a helyreállítás után a vérsejtszám \geq nadír érték + $0,5 \times$ [kiindulási érték – nadír érték]).

Az első kezelést megelőzően nem csökkent kiindulási vérsejtszám értékkel rendelkező betegek (vagyis fehérvérsejtszám [FVS] $\geq 3,0 \times 10^9/l$, ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$, vérlemezkeszám $\geq 75,0 \times 10^9/l$)

Amennyiben a kezelést követően hematológiai toxicitás jelentkezik, akkor a Vidaza-kezelés következő ciklusát el kell halasztani addig, amíg a vérlemezkeszám és a teljes neutrofilszám helyre nem áll. Amennyiben a sejtszámok helyreállása 14 napon belül megtörténik, nincs szükség az adag módosítására. Ha azonban a helyreállítás nem következik be 14 napon belül, akkor az adagot a következő táblázat szerint kell csökkenteni. A dózismódosítást követően a ciklus hosszának ismét 28 napnak kell lennie.

Nadír értékek		Az adag %-a a következő ciklusban, amennyiben a helyreállítás* nem következik be 14 napon belül
ANC ($\times 10^9/l$)	Vérlemezkeszám ($\times 10^9/l$)	
$\leq 1,0$	$\leq 50,0$	50%
$> 1,0$	$> 50,0$	100%

*Helyreállítás = aktuális érték \geq nadír érték + $0,5 \times$ (kiindulási érték – nadír érték)

Az első kezelést megelőzően csökkent kiindulási értékkel rendelkező betegek (vagyis FVS $< 3,0 \times 10^9/l$ vagy ANC $< 1,5 \times 10^9/l$ vagy a vérlemezkeszám $< 75,0 \times 10^9/l$)

Ha a Vidaza-kezelést követően az FVS-, az ANC- vagy a vérlemezkeszám csökkenése a kezelés előtti érték $\leq 50\%$ -a, vagy nagyobb mint 50% , de bármely sejtvonalnál javul a differenciálódás, akkor a következő ciklus elhalasztására, és az adag módosítására sincs szükség.

Amennyiben az FVS-, az ANC- vagy a vérlemezkeszám csökkenése a kezelés előtti értékhez képest 50% -nál nagyobb mértékű, és nem javul a sejtvonalak differenciálódása, akkor a Vidaza-terápia következő ciklusát el kell halasztani addig, amíg a vérlemezkeszám és a teljes neutrofilszám megfelelő mértékben meg nem emelkedik. Amennyiben a helyreállítás 14 napon belül megtörténik, nincs szükség az adag módosítására. Ha azonban a helyreállítás nem történik meg 14 napon belül, akkor meg kell határozni a csontvelőben a sejtes elemek arányát. Amennyiben a csontvelőben a sejtes elemek aránya meghaladja az 50% -ot, nincs szükség az adag módosítására. Ha a csontvelőben a sejtes elemek aránya $\leq 50\%$, akkor a kezelést el kell halasztani, és az adagot az alábbi táblázat szerint kell csökkenteni:

Sejtes elemek aránya a csontvelőben	Az adag %-a a következő ciklusban, amennyiben a helyreállítás nem következik be 14 napon belül	
	Helyreállítás* ≤ 21 nap alatt	Helyreállítás* > 21 nap alatt
15-50%	100%	50%
$< 15\%$	100%	33%

*Helyreállítás = aktuális érték \geq nadír érték + $0,5 \times$ (kiindulási érték – nadír érték)

A dózismódosítást követően a ciklus hossza ismét 28 napos legyen.

Különleges csoportok

Idős betegek

Idős betegek esetén nem javasolt az adag specifikus módosítása. Mivel idős betegeknél gyakoribb a csökkent veseműködés, ezért hasznos lehet a vesefunkció ellenőrzése.

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Vesekárosodásban szenvedő betegeknek kezdeti dózismódosítás nélkül adható az azacitidin (lásd 5.2 pont). Amennyiben a szérumbikarbonátszint megmagyarázhatatlan okból 20 mmol/l alá csökken, akkor a következő ciklus során az adagot 50%-kal csökkenteni kell. Amennyiben a szérumbikreatinin vagy a vérkarbamid-nitrogén (BUN) megmagyarázhatatlan okból a kiindulási érték vagy a normálérték felső határának (ULN) kétszeresére vagy e fölé emelkedik, akkor a következő ciklust el kell halasztani mindaddig, amíg az értékek vissza nem térnek a normál- vagy a kiindulási értékre, és az adagot a következő kezelési ciklus során 50%-kal csökkenteni kell (lásd 4.4 pont).

Májkárosodásban szenvedő betegek

Májkárosodásban szenvedő betegeket szabályszerűen nem vizsgáltak (lásd 4.4 pont). A súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél gondosan ellenőrizni kell a mellékhatásokat. A kezelés megkezdése előtt májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség a kezdő adag specifikus módosítására. A további dózismódosításokat a hematológiai laboreredmények alapján kell végezni. A Vidaza alkalmazása ellenjavallt előrehaladott rosszindulatú májtumorokban szenvedő betegeknél (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

A Vidaza biztonságosságát és hatásosságát 0–17 éves gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A feloldott Vidaza készítményt subcutan injekciószerűen kell beadni a felkarba, a combba vagy a hasba. Az injekció helyét váltogatni kell. Az új injekciókat legalább 2,5 cm-re az előző helyétől kell beadni. Az injekciókat soha nem szabad érzékeny, véraláfutásos, vörös vagy indurált területre adni.

Feloldás után a szuszpenziót nem szabad átszűrni. A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Előrehaladott rosszindulatú májtumorok (lásd 4.4 pont).

Szoptatás (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hematológiai toxicitás

Az azacitidin-kezelés során anaemia, neutropenia és thrombocytopenia jelentkezhet, különösen az első két ciklus során (lásd 4.8 pont). A teljes vérképet a terápiás válasz és a toxicitás felméréséhez szükség szerint, de legalább minden kezelési ciklus előtt meg kell vizsgálni. Az első ciklusban ajánlott adag beadását követően a nadírértékek és a hematológiai válasz függvényében a további ciklusok adagja csökkentendő vagy beadása elhalasztandó (lásd 4.2 pont). A betegeket tájékoztatni kell, hogy lázas állapotukat azonnal jelentsék. A betegeknél és az orvosoknak figyelniük kell a vérzésre utaló panaszokat és tüneteket is.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegeket szabályszerűen nem vizsgálták. Kiterjedt metasztatikus tumorban szenvedő betegek esetében az azacitidin-kezelés során progresszív májkómáról és halálról számoltak be, különösen olyan betegeknél, akiknél a szérumban albumin kiindulási szintje 30 g/l alatt volt. Az azacitidin alkalmazása ellenjavallt előrehaladott rosszindulatú májtumorban szenvedő betegek esetén (lásd 4.3 pont).

Vesekárosodás

Intravénás azacitidinnel és egyéb kemoterápiás szerekkel együttesen kezelt betegek esetében veseműködési zavarokról számoltak be, amelyek súlyossága az emelkedett szérumban kreatininszinttől kezdve egészen a veseelégtelenségig, illetve halálig terjedt. Ezenkívül krónikus myeloid leukaemiában (CML) szenvedő, azacitidinnel és etopoziddal kezelt 5 beteg esetében lúgos vizelet mellett renális tubuláris acidózis fejlődött ki, 20 mmol/l alatti szérumban bikarbonátszinttel és hypokalemiával (szérumban káliumszint < 3 mmol/l). Amennyiben a szérumban bikarbonát szintje megmagyarázatlan okból 20 mmol/l alá csökken, vagy a szérumban kreatinin-, illetve BUN-szint megemelkedik, a Vidaza adagját csökkenteni kell, vagy beadását el kell halasztani (lásd 4.2 pont).

A betegeket meg kell kérni arra, hogy az oliguriáról és anuriáról azonnal számoljanak be orvosuknak.

Bár nem észleltek klinikailag jelentős különbséget a mellékhatások gyakoriságában a normális veseműködésű egyének és a vesekárosodásban szenvedő betegek között, a vesekárosodásban szenvedő betegeknél szorosan ellenőrizni kell a toxicitást, mivel az azacitidin és/vagy metabolitjai elsősorban a vesén keresztül választódnak ki (lásd 4.2 pont).

Laboratóriumi vizsgálatok

A teljes kezelés és az egyes kezelési ciklusok megkezdése előtt el kell végezni a májfunkciós vizsgálatokat, meg kell határozni a szérumban kreatininszintet és a szérumban bikarbonátszintet. A teljes vérképet a kezelés megkezdése előtt, valamint a terápiás válasz és a toxicitás felmérése érdekében szükség szerint, de legalább mindegyik kezelési ciklus előtt meg kell vizsgálni, lásd még 4.8 pont.

Szív- és tüdőbetegség

Azok a betegek, akiknek az anamnézisében súlyos pangásos szívelégtelenség, klinikailag instabil szívbetegség vagy tüdőbetegség szerepelt, nem vehettek részt a kulcsfontosságú regisztrációs vizsgálatokban (AZA PH GL 2003 CL 001 és AZA-AML-001), ezért az azacitidin biztonságossága és hatásossága ezeknél a betegeknél nem megállapított. Egy klinikai vizsgálat friss adatai, amelyet olyan betegek bevonásával végeztek, akiknek a kórelőzményében ismert cardiovascularis és pulmonalis betegség szerepelt, a cardialis események szignifikánsan emelkedett előfordulási gyakoriságát mutatták azacitidin-kezelés mellett (lásd 4.8 pont). Ezért óvatosság ajánlott, ha ilyen betegeknél írják fel azacitidint. A kezelés előtt és a kezelés során megfontolandó a cardiopulmonalis kivizsgálás.

Fasciitis necrotisans

Vidazával kezelt betegeknél fasciitis necrotisansról - köztük halálos kimenetelű esetekről - számoltak be. Azoknál a betegeknél, akiknél fasciitis necrotisans alakul ki, le kell állítani a Vidaza-terápiát, és azonnal megfelelő kezelést kell kezdeni.

Tumor lízis szindróma

Azokat a betegeket fenyegeti a tumor lízis szindróma, akiknél a kezelést megelőzően igen nagy a daganatos elváltozás. Ezeket a betegeket szorosan ellenőrizni kell, és meg kell tenni a megfelelő óvintézkedéseket.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

In vitro adatok alapján úgy tűnik, hogy a citokróm P450 izoenzimek (CYP), az UDP-glükuronil-transzferázok (UGT), a szulfotranszferázok (SULT) és a glutation-transzferázok (GST) nem vesznek részt az azacitidin metabolizmusában, ezért ezen metabolizáló enzimekkel kapcsolatos interakciók jelentkezése *in vivo* nem tekinthető valószínűnek.

Nem valószínű hogy az azacitidin klinikailag jelentősen gátolná vagy indukálná a citokróm P450 enzimeket (lásd 5.2 pont).

Szabályszerű interakciós vizsgálatokat nem végeztek az azacitidinnel.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

A férfiaknak és a fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és 3 hónapig azt követően.

Terhesség

Az azacitidin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre elégséges információ. Az egereken végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert. Állatkísérletek eredményei és hatásmechanizmusa alapján terhesség alatt, különösen az első trimeszterben az azacitidin csak egyértelműen indokolt esetben alkalmazandó. Minden esetben egyedileg kell mérlegelni a kezelés nyújtotta előnyöket a magzatra gyakorolt lehetséges kockázatokkal szemben.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az azacitidin, illetve metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Mivel a szoptatott csecsemőnél fennáll a súlyos mellékhatások kialakulásának kockázata, az azacitidin-kezelés alatt a szoptatás ellenjavallt.

Termékenység

Az azacitidin termékenységre gyakorolt hatásáról nem állnak rendelkezésre humán adatok. Állatok esetében az azacitidin alkalmazásakor a hímek termékenységére gyakorolt mellékhatások igazoltak (lásd 5.3 pont). A férfibetegeket tájékoztatni kell, hogy a kezelés alatt nem szabad gyermeknemzésre vállalkozniuk, valamint a kezelés alatt és azt követően legalább 3 hónapig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. A kezelés megkezdése előtt a férfibetegeknek javasolni kell a sperma elraktározását illetően tanácsadást felkeresniük.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az azacitidin kismértékben vagy közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az azacitidin alkalmazása mellett fáradtságról számoltak be. Ezért gépjárművezetés és gépek kezelése során elővigyázatosság ajánlott.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

MDS-ban, CMML-ban és AML-ban (20-30%-os csontvelői blaszt sejt arány) szenvedő felnőtt populáció

A betegek 97%-ánál jelentkeztek a Vidaza-kezeléssel lehetségesen vagy valószínűleg összefüggésben álló mellékhatások.

A kulcsfontosságú vizsgálat (AZA PH GL 2003 CL 001) során leggyakrabban észlelt súlyos mellékhatások a lázas neutropenia (8,0%) és az anaemia (2,3%) voltak, melyeket az igazoló vizsgálatok (CALGB 9221 és CALGB 8921) során is jelentettek. Az egyéb súlyos mellékhatások közé tartoztak olyan fertőzések, mint a neutropeniás sepsis (0,8%) és a pneumonia (2,5%) (néhány esetben végzetes kimenetellel), a thrombocytopenia (3,5%), túlérzékenységi reakciók (0,25%) és a vérzéses események (például agyvérzés [0,5%], gastrointestinalis vérzés [0,8%] és intracranialis vérzés [0,5%]).

Az azacitidin-kezelés kapcsán leggyakrabban hematológiai reakciókról (71,4%), beleértve a thrombocytopeniát, a neutropeniát és a leukopeniát (általában 3-4. súlyossági fokú), gastrointestinalis hatásokról (60,6%), beleértve a hányingert, a hányást (általában 1-2. súlyossági fokú), illetve az injekció beadásának helyén fellépő reakciókról (77,1%, általában 1-2. súlyossági fokú) számoltak be.

30%-ot meghaladó csontvelői blasztsejt aránnyal járó AML-ban szenvedő, 65 éves vagy idősebb felnőtt populáció

Az AZA-AML-001 vizsgálat során az azacitidin kezelési karon megfigyelt leggyakoribb ($\geq 10\%$) súlyos mellékhatások közé tartozott a lázas neutropenia (25,0%), a pneumonia (20,3%) és a láz (10,6%). Az azacitidin kezelési karon tapasztalt egyéb, kevésbé gyakran jelentett súlyos mellékhatások közé tartozott a sepsis (5,1%), anaemia (4,2%), neutropeniás sepsis (3,0%), húgyúti fertőzés (3,0%), thrombocytopenia (2,5%), neutropenia (2,1%), cellulitis (2,1%), szédülés (2,1%) és dyspnoe (2,1%).

Az azacitidin-kezelés mellett leggyakrabban ($\geq 30\%$) jelentett mellékhatások a gastrointestinalis események voltak, köztük obstipatio (41,9%), hányinger (39,8%) és hasmenés (36,9%) (általában 1-2. súlyossági fokú), általános tünetek és az alkalmazás helyén fellépő reakciók, köztük láz (37,7%; általában 1-2. súlyossági fokú) és hematológiai hatások, köztük lázas neutropenia (32,2%) és neutropenia (30,1%), (általában 3-4. súlyossági fokú).

Mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi 1. táblázat az azacitidin-kezeléssel járó, MDS és AML javallatban végzett fő klinikai vizsgálatok és a forgalomba hozatal utáni surveillance során észlelt mellékhatásokat tartalmazza.

A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. Az alábbi táblázat a fő klinikai vizsgálatok bármelyikében megfigyelt legnagyobb gyakoriság szerint mutatja be a mellékhatásokat.

1. táblázat: MDS-ban vagy AML-ban szenvedő, azacitidinnel kezelt betegeknél jelentett gyógyszer mellékhatások (klinikai vizsgálatok és a forgalomba hozatal utáni alkalmazás)

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazita fertőzések	pneumonia*, (beleértve a bakteriális, vírusos és gomba okozta pneumóniát is), nasopharyngitis	sepsis* (beleértve a bakteriális, vírusos és gomba okozta sepsist is), neutropeniás sepsis*, légúti fertőzés (beleértve a felső légúti fertőzést és a bronchitist is), húgyúti fertőzés, cellulitis, diverticulitis, szájüregi gombás fertőzés, sinusitis, pharyngitis, rhinitis, herpes simplex, bőrfertőzés			Fasciitis necrotisans*

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	lázás neutropenia*, neutropenia, leukopenia, thrombocytopenia, anaemia	pancytopenia*, csontvelő elégtelenség			
Immunrendszeri betegségek és tünetek			túlérzékenységi reakciók		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	anorexia, étvágytalanság, hypokalemia	dehydratio		tumor lízis szindróma	
Pszichiátriai kórképek	insomnia	zavart állapot, szorongás			
Idegrendszeri betegségek és tünetek	szédülés, fejfájás	koponyaüri vérzés*, syncope, somnolentia, letargia			
Szembetegségek és szemészeti tünetek		szemvérzés, conjunctivalis vérzés			
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		pericardialis fluidum			
Érbetegségek és tünetek		hypotensio*, hypertensio, orthostaticus hypotensio, haematoma			
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	dyspnoe, epistaxis	pleuralis folyadékgyülem, terhelésre jelentkező dyspnoe, pharyngolaryngealis fájdalom		interstitialis tüdőbetegség	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hasmenés, hányás, székrekedés, hányinger, hasi fájdalom (beletartozik a felhasi fájdalom és a hasi diszkomfort)	gastrointestinalis vérzés* (beletartozik a szájüregi vérzés), aranyeres vérzés, stomatitis, ínyvérzés, emésztési zavar			
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			májelégtelenség*, progresszív májkóma		
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	petechiák, pruritus (beletartozik a generalizált pruritus), kiütés, ecchymosis	purpura, alopecia, urticaria, erythema, maculás kiütések	akut lázas neutrophil dermatosis, pyoderma gangrenosum		
A csont-és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	ízületi fájdalom, musculoskeletalis fájdalom (beletartozik a hátfájás, a csontfájdalom és a végtagfájdalom)	izomgörcsök, izomfájdalom			

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		veseelégtelenség*, haematuria, emelkedett szérum kreatininszint	renalis tubularis acidosis		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	láz*, fáradtság, gyengeség, mellkasi fájdalom, az injekció beadásának helyén: erythema, fájdalom, reakció (közelebbről nem meghatározott)	az injekció beadásának helyén: véraláfutások, haematoma, induráció, kiütés, pruritus, gyulladás, elszíneződés, csomó és vérzés (az injekció beadásának helyén), rossz közérzet, hidegrázás, a kanül bevezetésének helyén fellépő vérzés		az injekció beadásának helyén fellépő nekrosis (az injekció beadásának helyén)	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	testsúlycsökkenés				

* = ritkán halálos kimenetelű eseteket jelentettek

Válogatott mellékhatások leírása

Hematológiai mellékhatások

Az azacitidin-kezelés kapcsán leggyakrabban ($\geq 10\%$) jelentett hematológiai mellékhatások közé az anaemia, a thrombocytopenia, a neutropenia, a lázas neutropenia és a leukopenia tartozott, amelyek súlyossága általában 3-as vagy 4-es fokú volt. Ezen események fellépésének kockázata nagyobb az első két ciklus során, ezt követően a gyakoriságuk csökken azoknál a betegeknél, akinél helyreállt a hematológiai funkció. A teljes vérkép rutinszerű ellenőrzése mellett a legtöbb hematológiai mellékhatást a következő azacitidin-kezelési ciklus elhalasztásával, neutropenia esetén profilaktikus antibiotikumok és/vagy növekedési faktorok (például G-CSF) alkalmazásával, illetve anaemia és thrombocytopenia esetén szükség szerint transzfúziókkal kezelték.

Fertőzések

A myelosuppressio neutropeniához és a fertőzések fokozott kockázatához vezethet. Azacitidinnel kezelt betegeknél súlyos mellékhatásokról, például sepsisről számoltak be, beleértve a neutropeniás sepsist és a pneumóniát, melyek közül néhány halálos kimenetelű volt. A fertőzések kezelhetők antiinfektív szerekkel és a neutropeniára szupportív kezelésként adott növekedési faktorokkal (például G-CSF).

Vérzés

Azacitidinnel kezelt betegeknél vérzés léphet fel. Súlyos mellékhatásokról, például gastrointestinalis és koponyaüri vérzésről számoltak be. A betegeknél ellenőrizni kell a vérzésre utaló panaszokat és tüneteket, különösen azon betegeknél, akiknél a thrombocytopenia már korábban is fennállt vagy a kezelés hatására alakult ki.

Túlérzékenység

Az azacitidinnel kezelt betegeknél súlyos túlérzékenységi reakciókról számoltak be. Anaphylactoid reakció esetén az azacitidin-kezelést azonnal le kell állítani, és meg kell kezdeni a megfelelő tüneti kezelést.

A bőrt és a bőr alatti szöveteket érintő mellékhatások

A bőrt és a bőr alatti szöveteket érintő mellékhatások többsége az injekció beadásának területén jelentkezett. A kulcsfontosságú vizsgálatok során e mellékhatások egyike sem igényelte az azacitidin-kezelés leállítását, illetve az azacitidin adagjának csökkentését. A mellékhatások többsége az első két ciklus folyamán jelentkezett, és a további ciklusok során általában mérséklődött. A

bőralatti szöveteket érintő mellékhatások (például az injekció beadásának helyén fellépő kiütés/gyulladás/pruritus, kiütés, erythema és bőrelváltozás) kísérő gyógyszerek, például antihisztaminok, kortikoszteroidok és nem szteroid gyulladásgátló gyógyszerek (NSAID) alkalmazását tehetik szükségessé. Ezeket a cutan reakciókat meg kell különböztetni az injekció beadásának helyén alkalmanként kialakuló lágyrészfertőzésektől. Az azacitidin forgalomba hozatalát követő alkalmazása kapcsán lágyrészfertőzésekről, köztük cellulitistról és fasciitis necrotisansról számoltak be, amelyek ritka esetekben halálhoz vezetnek. A fertőzések mellékhatások klinikai kezelését illetően lásd 4.8 pont: Fertőzések.

Gastrointestinalis mellékhatások

Az azacitidin-kezelés kapcsán a leggyakrabban jelentett gastrointestinalis mellékhatások közé tartozott a székrekedés, a hasmenés, a hányinger és a hányás. A mellékhatásokat tünetileg kezelték: a hányingert és a hányást antiemetikumokkal, a hasmenést obstipánsokkal, míg a székrekedést laxatívumok és/vagy székletlágító szerek adásával.

Renális mellékhatások

Azacitidinnel kezelt betegek esetében beszámoltak az emelkedett szérum kreatininszinttől és haematuriától a renális tubularis acidosisig, veseelégtelenségig és halálig terjedő veseproblémákról (lásd 4.4 pont).

Hepaticus mellékhatások

Metasztatikus betegség miatt nagy tumorsejtszámmal rendelkező betegek esetében azacitidin-kezelés során beszámoltak májelégtelenségről, progresszív májkómáról és halálról (lásd 4.4 pont).

Cardialis események

Egy klinikai vizsgálat adatai, amely lehetővé tette olyan betegek bevonását, akiknek a kórelőzményében ismert cardiovascularis és pulmonalis betegségek szerepeltek, a cardialis események előfordulási gyakoriságának statisztikailag szignifikáns emelkedését mutatták az AML-lel újonnan diagnosztizált, azacitidinnel kezelt betegeknél (lásd 4.4 pont).

Idős betegek

85 éves és idősebb betegek esetében kevés biztonságossági adat áll rendelkezésre az azacitidinről (az AZA-AML-001 vizsgálatban 14 [5,9%] 85 éves és idősebb beteg vett részt).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A klinikai vizsgálatok során egy esetben számoltak be az azacitidin túladagolásáról. Egy betegnél hasmenés, hányinger és hányás lépett fel körülbelül 290 mg/m² egyszeri adag intravénás beadását követően, ami az ajánlott kezdő adag csaknem négyszerese.

Túladagolás esetén a betegnél folyamatosan ellenőrizni kell a megfelelő vérszámokat, és szükség szerint szupportív kezelésben kell részesíteni. Az azacitidin túladagolásnak nincs ismert specifikus antidótuma.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, pirimidin analógok; ATC kód: L01BC07

Hatásmechanizmus

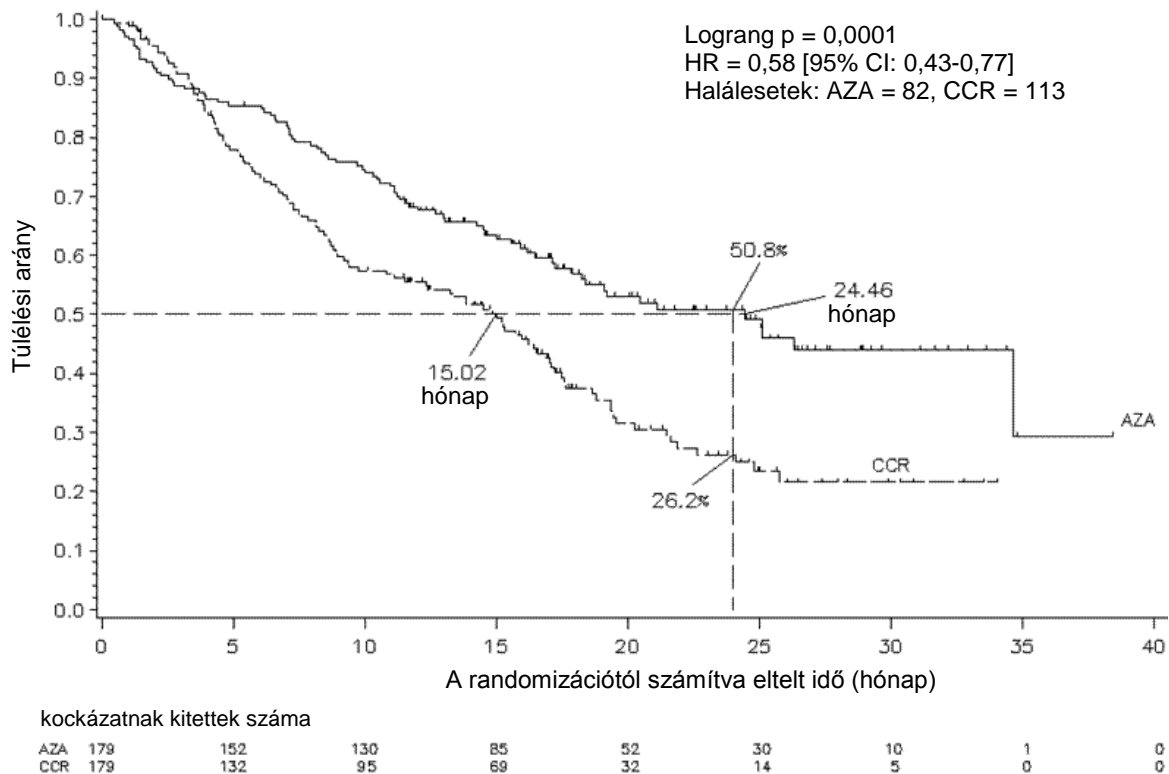
Az azacitidin daganatellenes hatását feltételezhetően többféle módon fejti ki, beleértve a csontvelő kóros haemopoeticus sejtjeire gyakorolt citotoxikus hatást és a DNS hipometilációt. Az azacitidin citotoxikus hatásait többféle mechanizmus okozhatja, beleértve a DNS-, RNS- és proteinszintézis gátlását, az RNS-be és DNS-be történő beépülést és a DNS károsító reakcióutak aktiválását. A nem proliferáló sejtek viszonylag érzéketlenek az azacitidinre. Az azacitidin beépülése a DNS-be a DNS-metiltransferázok inaktiválását eredményezi, ami a DNS hipometilációjához vezet. A normális sejtciklus szabályozásában, a differenciálódásban és a sejthalált előidéző reakcióutakban szerepet játszó, hibásan metilált gének DNS hipometilációja gén re-expressziót, és a rákos sejtekben a rák ellen védő mechanizmusok helyreállítását eredményezheti. A DNS hipometiláció citotoxicitással szembeni, valamint az azacitidin egyéb hatásainak relatív jelentőségét a klinikai kimenetel szempontjából még nem határozták meg.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Felnőtt populáció (MDS, CMML és AML [20-30%-os csontvelői blasztsejt arány])

A Vidaza hatásosságát és biztonságosságát egy nemzetközi, multicentrikus, kontrollos, nyílt, randomizált, párhuzamos csoportú, 3. fázisú összehasonlító vizsgálat (AZA PH GL 2003 CL 001) során mérték fel olyan felnőtt betegeken, akik a következő betegségekben szenvedtek: a Nemzetközi Prognosztikai Pontozási Rendszer (*International Prognostic Scoring System, IPSS*) szerinti közepes-2 és nagy kockázatú MDS, refrakter anaemia blaszt túlsúllyal (RAEB), refrakter anaemia transzformációban lévő blaszt túlsúllyal (RAEB-T) és módosult krónikus myelomonocytás leukaemia (mCMML) a francia-amerikai-brit (*French American British, FAB*) osztályozás szerint. A RAEB-T betegeket (21-30% blaszt) a WHO aktuális osztályozási rendszere szerint jelenleg akut myeloid leukaemiás betegeknél (AML) tekintik. A legjobb tüneti kezeléssel (best supportive care, BSC) együtt alkalmazott Vidaza-kezelést (n = 179) hasonlították össze a hagyományos kezelési sémákkal (*Conventional Care Regimens, CCR*). A CCR a következőkből állt: BSC önmagában (n = 105) vagy kisdózisú citarabin és BSC (n = 49) vagy standard indukciós kemoterápia és BSC (n = 25). A betegeket a randomizáció előtt orvosuk előre besorolta a 3 CCR csoport egyikébe. A betegek akkor kapták ezt az előre kiválasztott kezelést, ha a randomizáció során nem a Vidazával kezeltek csoportjába kerültek. A bevonási kritériumok között szerepelt, hogy a betegeknél a Keleti Kooperatív Onkológiai Csoport (*Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG*) szerinti 0-2-es performance státusszal kellett rendelkezniük. A szekunder MDS-ben szenvedőket kizárták a vizsgálatból. A vizsgálat elsődleges végpontja a teljes túlélés volt. A betegek a Vidazát subcutan injekció formájában napi 75 mg/m²-os adagban 7 napon keresztül kapták, amelyet 21 napos szünet követett (28-napos kezelési ciklus). A ciklusok számának mediánja 9 (tartomány = 1-39), a ciklusok átlagos száma pedig 10,2 volt. A kezelésbe bevont (*intent-to-treat, ITT*) populációban az életkor mediánja 69 év volt (tartomány: 38-88 év).

A 358 beteg magában foglaló ITT-populáció adatainak elemzése során (179 azacitidin és 179 CCR) a Vidazával kezeltek körében a túlélés medián értéke 24,46 hónap volt szemben a CCR sémákkal kezeltek 15,02 hónapos túlélésével. A különbség 9,4 hónap, a rétegzett lograng p-érték 0,0001. A kezelés hatására vonatkozó relatív házárd 0,58 volt (95%-os CI: 0,43; 0,77). A kétéves túlélési arány az azacitidinnel kezelteknél 50,8% volt a CCR terápiában részesülők 26,2%-os arányával szemben (p < 0,0001).



RÖVIDÍTÉSEK MAGYARÁZATA: AZA = azacitidin; CCR = hagyományos kezelési sémák (conventional care regimens); CI = konfidencia-intervallum; HR = relatív hazárd (hazard ratio)

A Vidaza alkalmazásával tapasztalható kedvezőbb túlélés következetesen megmutatkozott, függetlenül a kontroll oldalon alkalmazott CCR-kezelés típusától (BSC önmagában, kisdózisú citarabin BSC-vel vagy standard indukciós kemoterápia BSC-vel).

Az IPSS szerinti citogenetikai alcsoportok elemzése során az összes alcsoportban (jó, közepes vagy rossz citogenetikai státusz, beleértve a 7-es monoszómiát) hasonló eredményeket kaptak a teljes túlélés medián értékére.

A kor szerinti alcsoportok elemzése során valamennyi csoportban a túlélés medián idejének növekedését figyelték meg (< 65 év, ≥ 65 év és ≥ 75 év).

A Vidaza-kezelés során a halál bekövetkeztéig, illetve az AML-be való transzformációig eltelt idő medián értéke 13,0 hónap volt a CCR-kezelésben részesülők körében megfigyelt 7,6 hónappal szemben. A javulás 5,4 hónap, a rétegzett logrank p-érték 0,0025.

A Vidaza-kezelés során a cytopeniák és az azokhoz társuló tünetek mérséklődését is tapasztalták. A Vidaza-kezelés eredményeként kevesebb vörösvértest- és vérlemezke-transzfúzióra volt szükség. Az azacitidin-csoport kezdetben vörösvértest-transzfúziót igénylő betegei közül a kezelési időszak során vörösvértest-transzfúziót már nem igénylő betegek aránya 45,0% volt az egyesített CCR-csoportok 11,4%-os arányához képest (a 33,6%-os [95%-os CI: 22,4; 44,6] különbség statisztikailag szignifikáns [p-érték: < 0,0001]). Az azacitidin csoport azon betegeinek körében, akik kezdetben még igényeltek vörösvértest-transzfúziót, és a későbbiekben már nem, a vörösvértest-transzfúzió mentes időszak hosszának medián értéke 13 hónap volt.

A klinikai választ a vizsgáló orvos vagy a Független Ellenőrző Bizottság (*Independent Review Committee, IRC*) állapította meg. A vizsgáló orvos által összes válaszként (teljes remisszió [*complete remission, CR*] + részleges remisszió [*partial remission, PR*]) értékelt eredmény 29%-ban fordult elő az azacitidin csoportban és 12%-ban az egyesített CCR-csoportban (p = 0,0001). Az AZA PH GL 2003 CL 001. számú vizsgálat során az IRC által összes válaszként (CR + PR) értékelt

eredmény 7%-ban (12/179) fordult elő az azacitidin csoportban, szemben az egyesített CCR-csoport 1%-os (2/179) arányával ($p = 0,0113$). A terápiás válaszok az IRC és a vizsgáló orvos általi értékelésében jelentkező különbségek a Nemzetközi Munkacsoport (*International Working Group, IWG*) által felállított kritériumokból adódnak, amelyek a perifériás vérsejtszámok javulását és ezen javulás legalább 56 napon át tartó fennmaradását követelik meg. A túlélés szempontjából azoknál a betegeknél is igazolták a kezeléssel szemben az előnyt, akiknél nem lehetett teljes/részleges terápiás választ elérni az azacitidin-kezelést követően. Az IRC által meghatározott hematológiai javulást (nagyértékű vagy kismértékű) az azacitidin-kezelésben részesülő betegek 49%-ánál lehetett elérni, szemben az egyesített CCR kezelési csoportok betegeinek 29%-ával ($p < 0,0001$).

A vizsgálat kezdetén egy vagy több citogenetikai rendellenességgel rendelkező betegek körében a nagyfokú citogenetikai választ mutató betegek százalékos aránya hasonló volt az azacitidin csoportban és az egyesített CCR kezelési csoportokban. A kisfokú citogenetikai válasz aránya az azacitidin csoportban statisztikailag szignifikáns ($p = 0,0015$) mértékben magasabb volt (34%), mint az egyesített CCR-csoportban (10%).

65 éves és idősebb, 30%-ot meghaladó csontvelői blasztsejt aránnyal járó AML-ban szenvedő felnőtt populáció

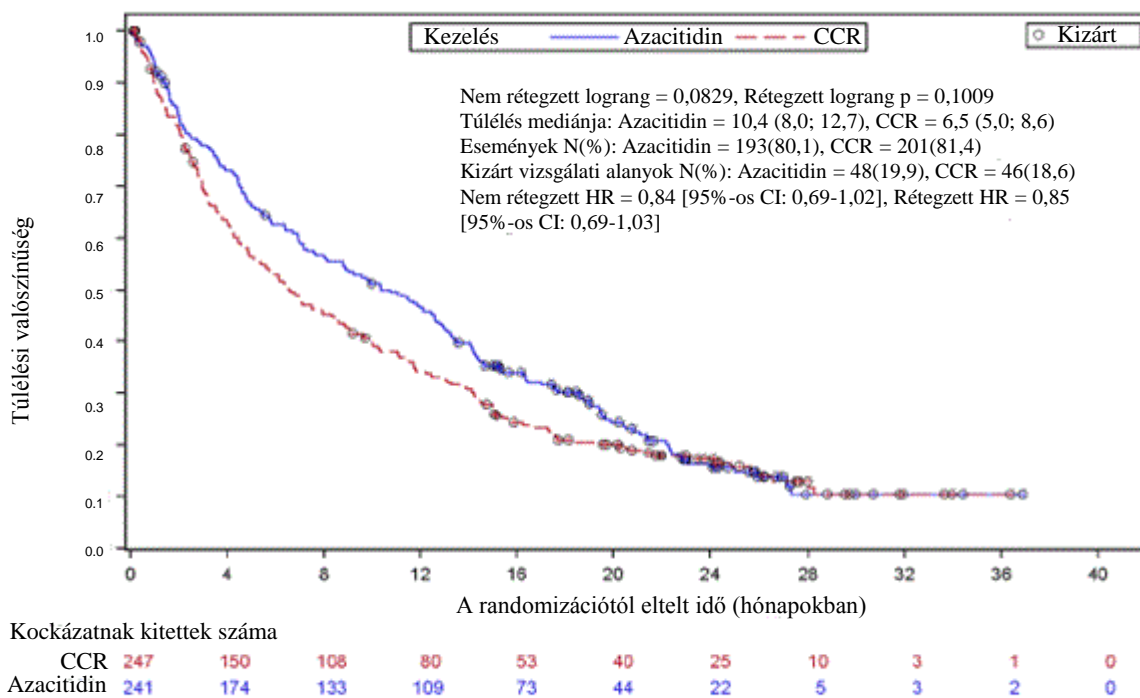
Az alábbiakban bemutatott eredmények az AZA-AML-001 vizsgálat kezelésbe bevont („intent-to-treat”) populációjára vonatkoznak (az engedélyezett javallatot illetően lásd 4.1 pont).

A Vidaza hatásosságát és biztonságosságát egy nemzetközi, multicentrikus, kontrollos, nyílt elrendezésű, párhuzamos csoportos III. fázisú vizsgálat során értékelték, melybe 65 éves és idősebb, a WHO osztályozása szerint 30%-ot meghaladó csontvelői blasztsejt aránnyal járó, újonnan diagnosztizált *de novo* vagy szekunder AML-ban szenvedő betegeket vontak be, akik nem voltak alkalmasak HSCT-ra. A Vidaza és BSC kombinációját ($n = 241$) hasonlították össze CCR-vel. A CCR önmagában alkalmazott BSC-ből ($n = 45$), kis dózisú citarabin és BSC kombinációjából ($n=158$) vagy citarabin és antraciklin, valamint BSC kombinációjával végzett standard intenzív kemoterápiából állt ($n = 44$). A betegeket a randomizáció előtt előre kiválasztotta orvosuk a 3 CCR egyikére. A betegek akkor részesültek az előre kiválasztott kezelési rendben, ha nem a Vidazára randomizálták őket. A bevonási kritériumok része volt, hogy a betegeknél 0 és 2 közötti ECOG performance státusz és intermedier vagy rossz prognózisú kockázati csoportba tartozó citogenetikai rendellenességek álljanak fenn. A vizsgálat elsődleges végpontja a teljes túlélés volt.

A Vidazát subcutan injekció formájában, napi 75 mg/m^2 -es adagban, 7 napon keresztül adták, amit 21 napos szünet követett (28 napos kezelési ciklus). A ciklusok számának mediánja a Vidazával kezelt betegeknél 6 (tartomány: 1-28); az önmagában alkalmazott BSC-vel kezelt betegeknél 3 (tartomány: 1-20), a kis dózisú citarabinnal kezelt betegeknél 4 (tartomány: 1-25), a standard intenzív kemoterápiával kezelt betegeknél pedig 2 volt (tartomány: 1-3, indukciós ciklus, valamint 1 vagy 2 konszolidációs ciklus).

Az egyéni kiindulási paraméterek hasonlóak voltak a Vidaza- és a CCR-csoportokban. A vizsgálati alanyok medián életkora 75,0 év volt (tartomány: 64-91 év), 75,2%-uk volt fehérbőrű, és 59,0%-uk volt férfi. A vizsgálat megkezdésekor 60,7%-ukat sorolták a WHO osztályozása szerinti külön megjelölés nélküli AML, 32,4%-ukat a myelodysplasia okozta elváltozásokkal járó AML, 4,1%-ukat terápia okozta myeloid neoplasmák és 2,9%-ukat visszatérő genetikai eltérésekkel járó AML kategóriába.

A 488 beteget magába foglaló ITT-populáció adatainak elemzése során (241 Vidaza és 247 CCR) a Vidazával kezelt körében a túlélés medián értéke 10,4 hónap volt szemben a CCR sémákkal kezelt 6,5 hónapos túlélésével, ami 3,8 hónapos különbséget jelent. A rétegzett logrank-próbával kapott (kétoldalú) p-érték 0,1009. A kezelés hatására vonatkozó relatív házárd 0,85 volt (95%-os CI = 0,69; 1,03). Az egyéves túlélési arány a Vidazával kezeltknél 46,5% volt a CCR terápiában részesülő betegek 34,3%-os arányával szemben.



Az előre meghatározott kiindulási prognosztikai faktorokra korrigált Cox PH modell által a Vidaza-ra definiált relatív hazárd a CCR-rel szemben 0,80 volt (95% CI = 0,66, 0,99; p = 0,0355).

Ezenkívül, bár a vizsgálat nem rendelkezett megfelelő statisztikai erővel ahhoz, hogy statisztikailag szignifikáns különbséget lehessen igazolni az azacitidin és az előre kiválasztott CCR kezelési csoportok összehasonlításakor, a Vidazával kezelt betegeknél hosszabb volt a túlélés, mint az önmagukban alkalmazott CCR kezelési lehetőségek, vagyis az önmagában alkalmazott BSC és a kis dózisú citarabin és BSC kombinációja mellett, míg a standard intenzív kemoterápia és BSC kombinációjával összehasonlítva hasonló mértékű volt.

Valamennyi előre meghatározott [életkor (< 75 év és ≥ 75 év), nem, rassz, ECOG teljesítmény státusz (0 vagy 1 és 2), kiindulási citogenetikai kockázat (közepes vagy rossz prognózis), földrajzi régió, az AML WHO osztályozás szerinti besorolása (beleértve a myelodysplasia okozta elváltozásokkal járó AML-t is), a kiindulási fehérvérsejtszám ($\leq 5 \times 10^9/l$ és $>5 \times 10^9/l$), a kiindulási csontvelői blaszt arány ($\leq 50\%$ és $> 50\%$), valamint a kórtörténetben szereplő MDS szerinti] alcsoportban a Vidaza javára mutatkozott tendenciózus előny a teljes túlélés tekintetében. A teljes túlélésre vonatkozó relatív hazárd statisztikai szignifikanciát ért el néhány előre meghatározott alcsoportban, köztük a nagy citogenetikai kockázatú betegeknél, az AML-ban szenvedő betegeknél, a 75 év feletti betegeknél, a nőbetegeknél, valamint a fehérbőrű betegeknél.

A hematológiai és citogenetikai válaszokat a vizsgáló és az IRC értékelte, hasonló eredményekkel. Az összesített válaszarány (teljes remisszió [complete remission, CR] + teljes remisszió a vérkép nem tökéletes rendeződésével [complete remission with incomplete blood count recovery, CRi]) az IRC meghatározása alapján 27,8% volt a Vidaza-csoportban és 25,1% az egyesített CCR-csoportban (p = 0,5384). Azoknál a betegeknél, akiknél sikerült CR-t vagy CRi-t elérni, a remisszió időtartamának mediánja 10,4 hónap (95%-os CI = 7,2; 15,2) volt a Vidazával kezelt, és 12,3 hónap (95%-os CI = 9,0; 17,0) a CCR terápiával kezelt vizsgálati alanyoknál. Azoknál a betegeknél is igazoltak túlélési előnyt a Vidaza esetében a CCR terápiához képest, akik nem értek el teljes választ.

A Vidaza-kezelés a perifériás vörösvérsejtszámok javulását idézte elő, valamint a vörösvértest- és thrombocyta-transzfúziós igény csökkenéséhez vezetett. A betegeket akkor tekintették vörösvértest- vagy thrombocyta-transzfúzió dependensnek a vizsgálat megkezdésekor, ha a vizsgálati alalnál egy vagy több vörösvértest- vagy thrombocyta-transzfúzió történt a randomizációkor, illetve az azt megelőző 56 napban (8 hét). A betegeket akkor tekintették vörösvértest- vagy thrombocyta-transzfúzió independensnek a kezelési szakaszban, ha a vizsgálati alalnál 56 egymást követő nap egyikén sem történt vörösvértest- vagy thrombocyta-transzfúzió a jelentési időszakban.

A Vidaza-csoport azon betegei közül, akik a vizsgálat megkezdésekor vörösvértest-transzfúzió dependensek voltak, a betegek 38,5%-a (95%-os CI = 31,1; 46,2) vált vörösvértest-transzfúzió independenssé a kezelési szakasz során, szemben az egyesített CCR-csoportokkal, ahol ez a betegarány 27,6% volt (95%-os CI = 20,9; 35,1). Azoknál a betegeknél, akik vörösvértest-transzfúzió dependensek voltak a vizsgálat megkezdésekor, és transzfúzió-independenssé váltak a kezelés alatt, a vörösvértest-transzfúzió independencia medián időtartama 13,9 hónap volt a Vidaza-csoportban, amit a CCR-csoportban nem sikerült elérni.

A Vidaza-csoport azon betegei közül, akik a vizsgálat megkezdésekor thrombocyta-transzfúzió dependensek voltak, a betegek 40,6%-a (95%-os CI = 30,9; 50,8) vált thrombocyta-transzfúzió independenssé a kezelési szakasz során, szemben az egyesített CCR-csoportokkal, ahol ez a betegarány 29,3% volt (95%-os CI = 19,7; 40,4). Azoknál a betegeknél, akik thrombocyta-transzfúzió dependensek voltak a vizsgálat megkezdésekor, és transzfúzió-independenssé váltak a kezelés alatt, a thrombocyta-transzfúzió independencia medián időtartama 10,8 hónap volt a Vidaza-csoportban, és 19,2 hónap a CCR-csoportban.

Az egészséggel összefüggő életminőség (Health- Related Quality of Life, HRQoL) felmérését az Európai Rákkutatási és Terápiás Szervezet Fő életminőségi kérdőívével (European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; EORTC QLQ-C30) végezték. HRQoL adatokat a teljes vizsgálati populáció egy részénél lehetett elemezni. Bár az elemzés korlátozott értékű, a rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a betegek nem tapasztalnak számottevő életminőség-romlást a Vidazával végzett kezelés alatt.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

75 mg/m²-es egyszeri adag subcutan beadása után az azacitidin gyorsan felszívódott, a plazmában az adag beadása után 0,5 órával (az első mintavétel ideje) érte el 750 ± 403 ng/ml-es csúcskoncentrációját. Az azacitidin abszolút biohasznosulása subcutan beadást követően az intravénás alkalmazáshoz képest (75 mg/m²-es egyszeri adag) a görbe alatti terület (*area under the curve, AUC*) alapján körülbelül 89% volt.

Az azacitidin subcutan alkalmazásakor a görbe alatti terület és a maximális plazmakoncentráció (C_{max}) a 25-100 mg/m²-es dózistartományon belül megközelítőleg arányos volt.

Eloszlás

Intravénás beadást követően az átlagos eloszlási térfogat 76 ± 26 l volt, a szisztémás clearance pedig 147 ± 47 l/h.

Biotranszformáció

In vitro adatok alapján úgy tűnik, hogy a citokróm P450 izoenzimek (CYP), UDP-glükuronil-transzferázok (UGT), a szulfotranszferázok (SULT), és a glutation-transzferázok (GST) nem vesznek részt az azacitidin metabolizmusában.

Az azacitidin spontán hidrolízisen és a citidin-deamináz által mediált dezamináláson megy keresztül. Humán máj S9 frakcióiban a metabolitok képződése független volt a NADPH-tól, ami arra utal, hogy az azacitidin metabolizációját nem a citokróm P450 izoenzimek mediálták. Egy *in vitro* vizsgálat – amelyet az azacitidinnel humán hepatocita sejt kultúráján végeztek – azt mutatja, hogy 1,0 μM

és 100 μM közötti koncentrációban (amely a klinikai körülmények között elérhető koncentrációk akár 30-szorosa) az azacitidin nem indukálja a CYP 1A2, 2C19, 3A4 vagy 3A5 izoenzimeket. Vizsgálatok során, amelyekben számos P450 izoenzim (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 és 3A4) gátlását vizsgálták, legfeljebb 100 μM azacitidin nem okozott gátlást. Ezért a klinikai körülmények között elérhető koncentrációk mellett nem valószínű, hogy az azacitidin a CYP enzim indukcióját vagy gátlását okozná.

Elimináció

Az azacitidin subcutan beadását követően gyorsan, 41 ± 8 perces átlagos eliminációs felezési idővel ($t_{1/2}$) távozik a plazmából. 75 mg/m^2 azacitidin 7 napon át, naponta egyszer történő subcutan alkalmazása után nem lép fel akkumuláció. Az azacitidin és/vagy metabolitjai főként a vizelettel választódnak ki. ^{14}C -azacitidin intravénás alkalmazását követően a beadott radioaktivitás 85%-át, subcutan alkalmazását követően pedig 50%-át lehetett visszanyerni a vizeletből, míg kevesebb mint 1%-át a székletből.

Különleges csoportok

A májkárosodás (lásd 4.2 pont), a nem, az életkor illetve a rassz azacitidin farmakokinetikájára gyakorolt hatásait szabályszerűen nem vizsgálták.

Vesekárosodás

A vesekárosodás nem gyakorol jelentős hatást az azacitidin farmakokinetikai expozíciójára egyszeri és ismételt subcutan alkalmazást követően. Egy 75 mg/m^2 -es egyszeri adag subcutan alkalmazását követően az átlagos expozíciós értékek (AUC és C_{max}) az enyhe fokú vesekárosodásban szenvedőknél 11-21%-kal, a közepes fokú vesekárosodásban szenvedőknél 15-27%-kal, a súlyos vesekárosodásban szenvedőknél pedig 41-66%-kal növekedtek a normális veseműködésű egyénekéhez képest. Az expozíció azonban ugyanabban az általános expozíciós tartományban volt, amelyet a normális veseműködésű egyéneknél megfigyeltek. Az azacitidin a kezdő adag módosítása nélkül adható károsodott veseműködésű betegeknek, feltéve, hogy a betegeknél ellenőrzik a toxicitást, mivel az azacitidin és/vagy metabolitjai elsősorban a vesén keresztül választódnak ki.

Farmakogenomika

Az ismert citidin-deamináz polimorfizmusok hatását az azacitidin metabolizmusára szabályszerűen nem vizsgálták.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az azacitidin egyaránt indukált génmutációkat és kromoszóma-aberrációkat bakteriális és emlős sejtszisztemekben *in vitro*. Az azacitidin esetleges karcinogén hatásait egereken és patkányokon vizsgálták. Ötvenkét héten át hetente 3 alkalommal intraperitoneálisan alkalmazva az azacitidin nőstény egerekben a haemopoeticus rendszerben tumorokat idézett elő. Ötven héten át intraperitoneálisan adott azacitidinnel kezelt egerek esetében a tumorképződés fokozott incidenciáját figyelték meg a lymphoreticularis rendszerben, a tüdőben, az emlőmirigyben és a bőrben. Egy patkányokon végzett, a tumorképző hatást értékelő vizsgálat a testicularis tumorok megnövekedett incidenciáját tárta fel.

Egereken elvégzett korai embriotoxicitási vizsgálatok az intrauterin embrionális halálozás 44%-os gyakoriságát (az embrió fokozott gyakorisággal történő felszívódását) mutatták az organogenezis időszakában adott egyszeri intraperitoneális azacitidin injekciót követően. A kemény szájpád záródásakor vagy azelőtt azacitidinnel kezelt egereknél agyi fejlődési rendellenességeket mutattak ki. Patkányok esetében az azacitidin nem okozott mellékhatásokat, ha a beágyazódás előtt alkalmazták, az organogenezis idején adva azonban egyértelműen embriotoxikusnak bizonyult. Patkányoknál az organogenezis idején okozott főtális rendellenességek közé az alábbiak tartoztak: központi idegrendszeri rendellenességek (exencephalia/encephalocele), végtagfejlődési rendellenességek (micromelia, dongaláb, syndactylia, oligodactylia) és egyebek (microphthalmia, micrognathia, gastroschisis, oedema és a bordák rendellenességei).

Amennyiben azacitidint hím patkányoknak kezeletlen nőténnyel történő párzás előtt adták, az csökkent fertilitást és a későbbiekben az utód embrionális és postnatalis fejlődés során történő elvesztését okozta. Hím patkányok kezelése a herék és a mellékherék tömegének csökkenését, csökkent spermiumszámot, a pároztatott nőstényekben a terhességek kisebb gyakoriságát, a kóros embriók számának növekedését és az embriók fokozott gyakorisággal történő elvesztését idézte elő (lásd 4.4 pont).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mannit (E421)

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Port tartalmazó bontatlan injekciós üveg:

4 év

Feloldás után:

Amennyiben a Vidazát nem hűtött injekcióhoz való vízben oldják fel, a felhasználásra kész feloldott gyógyszer kémiai és fizikai stabilitása 25°C-on 45 perc, míg 2°C - 8°C közötti hőmérsékleten 8 óra.

A feloldott gyógyszer felhasználhatósági időtartama növelhető, amennyiben a feloldáshoz hűtött (2°C - 8°C közötti) injekcióhoz való vizet használnak. Amennyiben a Vidazát hűtött (2°C - 8°C közötti) injekcióhoz való vízben oldják fel, a felhasználásra kész feloldott gyógyszer 2°C - 8°C közötti hőmérsékleten 22 órán át őrzi meg kémiai és fizikai stabilitását.

Mikrobiológiai szempontból a feloldott készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben a készítményt nem használják fel azonnal, akkor felbontás után a felhasználásig eltelt időért és a tárolási körülményekért a felhasználót terheli felelősség, és a tárolás 2°C - 8°C-on nem haladhatja meg a 8 órát, amennyiben nem hűtött injekcióhoz való vízben oldották fel, vagy a 22 órát, amennyiben hűtött (2°C - 8°C) injekcióhoz való vízben oldották fel.

6.4 Különleges tárolási előírások

Bontatlan injekciós üveg

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Feloldott szuszpenzió

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Butil elasztomer dugóval és polipropilén műanyag gombbal ellátott alumínium zárólemezzel lezárt, 100 mg azacitidint tartalmazó színtelen, I-es típusú, üvegből készült injekciós üveg.

Kiszerelés: 1 darab injekciós üveg.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Ajánlások a biztonságos kezelésre vonatkozóan

A Vidaza citotoxikus gyógyszer, és – a potenciálisan toxikus egyéb vegyületekhez hasonlóan – az azacitidin szuszpenziók kezelése és elkészítése során óvatosan kell eljárni. A daganatellenes gyógyszerek kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó eljárások alkalmazandók.

Amennyiben a feloldott azacitidin bőrrel érintkezik, szappannal és vízzel azonnal alaposan le kell mosni. Ha a szer nyálkahártyára kerül, vízzel alaposan le kell mosni.

A feloldás folyamata

A Vidazát injekcióhoz való vízben kell feloldani. A feloldott gyógyszer felhasználhatósági időtartama növelhető, amennyiben a feloldáshoz hűtött (2°C - 8°C közötti) injekcióhoz való vizet használnak. A feloldott készítmény tárolására vonatkozó adatok alább találhatók.

1. A következő eszközöket kell előkészíteni:
Az azacitidint tartalmazó injekciós üveg(ek)et; az injekcióhoz való vizet tartalmazó injekciós üveg(ek)et; nem steril gumikesztyűket; alkoholos tamponokat; tüvel/tűkkel ellátott 5 ml-es injekciós fecskendő(ke)t.
2. Fel kell szívni 4 ml injekcióhoz való vizet a fecskendőbe, ügyelve a fecskendőben rekedt összes levegő eltávolításra.
3. A 4 ml injekcióhoz való vizet tartalmazó fecskendő tujét át kell szűrni az azacitidin injekciós üveg gumidugóján keresztül, és ezt követően be kell fecskendezni a 4 ml injekcióhoz való vizet az injekciós üvegbe.
4. A fecskendő és a tű eltávolítása után erőteljesen össze kell rázni az injekciós üveget, amíg homogén felhős szuszpenzió nem képződik. Feloldás után a szuszpenzió milliliterenként 25 mg azacitidint (100 mg/4 ml) tartalmaz. A feloldott készítmény homogén, felhős szuszpenzió, amely nem tartalmaz agglomerátumokat. A szuszpenziót ki kell dobni, ha nagyméretű részecskéket vagy agglomerátumokat tartalmaz. Feloldása után a szuszpenziót nem szabad átszűrni, mert a szűrés eltávolíthatja a hatóanyagot. Számolni kell azzal, hogy néhány adapterben, tűskében és zárt rendszerben szűrők találhatóak, ezért ilyen rendszerek nem alkalmazhatók a feloldott gyógyszer beadásához.
5. A gumitetőt meg kell tisztítani, és egy tüvel ellátott új fecskendőt kell beleszűrni az injekciós üvegbe. Az injekciós üveget ezután fejfelé kell fordítani, ügyelve rá, hogy a tű hegye a folyadék szintje alatt legyen. Ezután a megfelelő adaghoz szükséges mennyiségű gyógyszer felszívásához vissza kell húzni a dugattyút, gondoskodva a fecskendőben rekedt levegő eltávolításáról. Ezután a tűt a fecskendővel együtt ki kell húzni az injekciós üvegből, és a tűt ki kell dobni.
6. Ezután egy új subcutan injekcióhoz való tűt (25-gauge méretű javasolt), kell stabilan a fecskendőhöz csatlakoztatni. A tűt az injekció beadásának helyén fellépő reakciók előfordulási gyakoriságának csökkentése érdekében nem szabad légteleníteni az injekció beadása előtt.
7. Ha több mint 1 injekciós üveg szükséges, meg kell ismételni a szuszpenzió elkészítésének valamennyi fenti lépését. A több mint 1 injekciós üveget igénylő adagokat egyenlő adagokra kell osztani, például 150 mg-os adag = 6 ml, 2 fecskendő, fecskendőnként 3–3 ml. Az injekciós üvegben és a tűben megmaradó mennyiség miatt nem feltétlenül lehetséges az injekciós üvegben lévő összes szuszpenzió felszívása.
8. Az adagolófecskendő tartalmát közvetlenül beadás előtt reszuszpendálni kell. A beadás előtt legfeljebb 30 percig hagyni kell, hogy a feloldott szuszpenzióval feltöltött fecskendő körülbelül 20°C - 25°C hőmérsékletűre melegedjen. Ha 30 percnél hosszabb idő telt el, akkor a szuszpenziót a megfelelő módon meg kell semmisíteni, és új adagot kell elkészíteni. A reszuszpendáláshoz erőteljesen görgesse a fecskendőt két tenyere között, amíg homogén, felhős szuszpenziót nem kap. A szuszpenziót ki kell dobni, ha nagyméretű részecskéket vagy agglomerátumokat tartalmaz.

A feloldott készítmény tárolása

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

Egyéni adag kiszámítása

A testfelületnek (TF) megfelelő összdózis az alábbiak szerint számítható ki:

$$\text{Összdózis (mg)} = \text{dózis (mg/m}^2\text{)} \times \text{TF (m}^2\text{)}$$

A következő táblázat csak példaként szerepel az egyéni azacitidin adag kiszámításához, 1,8 m²-es átlagos testfelületet alapul véve.

<u>Dózis mg/m²</u> <u>(a javasolt kezdő adag</u> <u>%-a)</u>	<u>1,8 m²-es TF alapján</u> <u>számított összdózis</u>	<u>Szükséges injekciós</u> <u>üvegek száma</u>	<u>A szükséges feloldott</u> <u>szuszpenzió</u> <u>össztérfogata</u>
75 mg/m ² (100%)	135 mg	2 injekciós üveg	5,4 ml
37,5 mg/m ² (50%)	67,5 mg	1 injekciós üveg	2,7 ml
25 mg/m ² (33%)	45 mg	1 injekciós üveg	1,8 ml

Az alkalmazás módja

A feloldott Vidaza készítményt subcutan kell beadni (a 45-90°-os szögben szúrja be) 25-gauge méretű tű használatával a felkarba, a combba vagy a hasba.

A 4 ml-nél nagyobb adagokat két különböző helyre kell befecskendezni.

Az injekció helyét változtatni kell. Az új injekciókat mindig legalább 2,5 cm-re az előző helyétől kell beadni, és soha nem szabad érzékeny, véraláfutásos, vörös vagy indurált területre adni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/488/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2008. december 17.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2013. november 13.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Celgene Europe Ltd
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Nagy-Britannia

Celgene Distribution B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Hollandia

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vidaza 25 mg/ml por szuszpenziós injekcióhoz
azacitidin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg azacitidint tartalmaz injekciós üvegenként. Feloldást követően a szuszpenzió 25 mg azacitidint tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Mannitot is tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por szuszpenziós injekcióhoz.
1 injekciós üveg – 100 mg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Kizárólag egyszeri felhasználásra. Beadás előtt erőteljesen rázza fel a szuszpenziót.
Bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

A feloldott gyógyszer felhasználhatósági időtartamára vonatkozóan olvassa el a betegtájékoztatót.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/488/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Vidaza 25 mg/ml por szuszpenziós injekcióhoz
azacitidin
Bőr alá történő beadásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

100 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Vidaza 25 mg/ml por szuszpenziós injekcióhoz azacitidin

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Vidaza és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Vidaza alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Vidazát?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Vidazát tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Vidaza és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Vidaza?

A Vidaza rákellenes szer, amely az „antimetabolitok” nevű gyógyszercsoportba tartozik. A Vidaza az „azacitidin” nevű hatóanyagot tartalmazza.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Vidaza?

A Vidaza olyan felnőtt betegek alábbi betegségeinek kezelésére alkalmazható, akik esetében nem lehetséges az őssejttranszplantáció:

- nagy kockázatú mielodiszpláziás szindrómák (MDS).
- krónikus mielomonocitás leukémia (CMML).
- akut mieloid leukémia (AML).

Ezek olyan betegségek, amelyek megtámadják a csontvelőt, és problémát okozhatnak a normál vérsejtképzés folyamatában.

Hogyan hat a Vidaza?

A Vidaza a ráksejtek szaporodásának gátlásával hat. Az azacitidin beépül a sejtek genetikai anyagába (ribonukleinsav [RNS] és dezoxiribonukleinsav [DNS]). Vélhetően úgy fejt ki hatását, hogy megváltoztatja, ahogyan a sejtek be-, illetve kikapcsolják a géneket, valamint az új RNS és DNS előállítását is gátolja. Ezek a hatások vélhetően kijavítják a csontvelőben található fiatal vérsejtek érésével és szaporodásával kapcsolatos problémákat, amelyek a mielodiszpláziás betegségeket okozzák, és elpusztítják a leukémiában jelenlévő rákos sejteket.

Ha bármilyen kérdése van arról, hogy a Vidaza hogyan hat, vagy hogy miért írták fel Önnek ezt a gyógyszert, beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

2. Tudnivalók a Vidaza alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Vidazát:

- ha allergiás az azacitidinre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha előrehaladott májrákban szenved.
- ha szoptat.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Vidaza alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- ha a normálnál alacsonyabb a vérlemezke-, vörösvértest- vagy fehérvérsejtszáma.
- ha vesebetegségben szenved.
- ha májbetegségben szenved.
- ha volt már szívbetegsége, szívrohama vagy bármilyen tüdőbetegség szerepel a kórelőzményében.

Vérvizsgálat

Vérvizsgálatokat fognak végezni Önnél a Vidazával történő kezelés megkezdése előtt, valamint mindegyik kezelési időszak (úgynevezett „ciklus”) kezdetén. Így ellenőrzik, hogy elegendő-e a vörösvérsejtek száma, valamint hogy mája és veséje megfelelően működik-e.

Gyermekek és serdülők

A Vidaza alkalmazása nem javasolt 18 évesnél fiatalabb gyermek és serdülők esetében.

Egyéb gyógyszerek és a Vidaza

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Erre azért van szükség, mert a Vidaza befolyásolhatja néhány egyéb gyógyszer hatását. Ezenkívül néhány egyéb gyógyszer befolyásolhatja a Vidaza hatását.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Terhesség

A terhesség idején ne alkalmazza a Vidazát, mert az káros lehet a magzat számára.

A Vidaza-kezelés alatt, valamint a kezelés befejezése után legalább 3 hónapig alkalmazzon hatékony fogamzásgátlást.

Azonnal szóljon orvosának, ha a Vidaza-kezelés ideje alatt teherbe esik.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Szoptatás

A Vidaza alkalmazása alatt nem szoptathat. Nem ismert, hogy a gyógyszer kiválasztódik-e a humán anyatejbe.

Termékenység

A Vidaza-kezelés időtartama alatt a férfiak tartózkodjanak a gyermeknemzéstől. A gyógyszerrel végzett kezelés során, valamint a kezelés befejezése után legalább 3 hónapig alkalmazzon hatékony fogamzásgátló módszert.

Beszéljen orvosával ha a kezelés megkezdése előtt szeretné elraktároztatni spermáját.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ha mellékhatásokat, például fáradtságot észlel, ne vezessen gépjárművet és ne használjon szerszámokat vagy kezeljen gépeket.

3. Hogyan kell alkalmazni a Vidazát?

Mielőtt beadná Önnek a Vidazát, kezelőorvosa a hányinger és hányás megelőzése érdekében a kezelési ciklusok kezdetén egy másik gyógyszert is adni fog Önnek.

- A készítmény ajánlott adagja 75 mg testfelület m²-enként. Kezelőorvosa fogja eldönteni az Ön általános állapota, testmagassága és testsúlya alapján, hogy milyen adagot kapjon a gyógyszerből. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja az Ön állapotának alakulását, és szükség esetén változtathat az Önnek megállapított adagján.
- A Vidazát egy hétig naponta fogja kapni, amit egy 3 hetes szünet követ. Ezt a „kezelési ciklust” 4 hetente megismétlik. Általában legalább 6 kezelési ciklust fog kapni.

A gyógyszert egy orvos vagy nővér a bőr alá adott (szubkután) injekció formájában fogja beadni Önnek. A gyógyszer adható a comb, a has vagy a felkar bőre alá.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal szóljon orvosának, ha a következő mellékhatások bármelyikét észleli:

- **Álmoság, reszketés, sárgaság, haspuffadás és véraláfutások kialakulására való hajlam.** Ezek májelégtelenség tünetei lehetnek, ami életveszélyes lehet.
- **A láb és a lábfej dagadása, hátfájdalom, csökkent vizeletürítés, fokozott szomjúság, gyors pulzus, szédülés és hányinger, hányás, illetve csökkent étvágy, valamint zavartság, nyugtalanság és kimerültség érzése.** Ezek veseelégtelenség tünetei lehetnek, ami életveszélyes lehet.
- **Láz.** Ez az alacsony fehérvérsejtszám következtében fellépő fertőzés következménye lehet, ami életveszélyes lehet.
- **Mellkasi fájdalom vagy légszomj, amit láz kísérhet.** Ezt tüdőgyulladás, az úgynevezett „pneumónia” okozhatja, ami életveszélyes lehet.
- **Vérzés.** Például véres széklet a gyomorban vagy a belekben kialakuló vérzés következményeként, vagy például a koponyán belül fellépő vérzés. Ezek a vér alacsony vérlemezkeszámának tünetei lehetnek.
- **Légzési nehézség, az ajkak megduzzadása, viszketés vagy kiütések.** Ezek allergiás reakció (túlérzékenység) tünetei lehetnek.

Az egyéb mellékhatások közé a következők tartoznak:

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)

- Csökkent vörösvértestszám (vérszegénység). Fáradtnak érezheti magát és sápadt lehet.
- Csökkent fehérvérsejtszám. Ezt láz kísérheti. Fokozott hajlama lehet a fertőzésekre is.
- Alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia). Ilyenkor hajlamosabb a vérzésre és véraláfutások kialakulására.
- Székrekedés, hasmenés, hányinger, hányás.
- Tüdőgyulladás.
- Mellkasi fájdalom, légszomj.
- Fáradtság.
- Az injekció beadásának helyén kialakuló reakció, például bőrpír, fájdalom vagy bőrreakció.
- Étvágytalanság.
- Ízületi fájdalmak.

- Véraláfutások.
- Kiütések.
- Vörös vagy lila foltok a bőr alatt.
- Hasi fájdalom.
- Viszketés.
- Láz.
- Orr- és torokfájás.
- Szédülés.
- Fejfájás.
- Álmatlanság (inszomnia).
- Orrvérzés (episztaxis).
- Izomfájdalom.
- Gyengeség (aszténia).
- Testsúlycsökkenés.
- Alacsony káliumszint a vérben.

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Koponyaűri vérzés.
- A vér baktériumok okozta fertőzése (szepszis). Ezt a vérben található fehérvérsejtek alacsony száma okozhatja.
- Csontvelő-elégtelenség. Ez a vörösvértestek és fehérvérsejtek, valamint a vérlemezkék alacsony számát eredményezheti.
- A vérszegénység egy olyan típusa, amikor a vörösvértestek és fehérvérsejtek, valamint a vérlemezkék száma is csökkent.
- Húgyúti fertőzés.
- Herpesz vírusfertőzés.
- Ínyvérzés, gyomor- vagy bélvérzés, vérzés a végbél környékéről aranyér miatt (hemorroidális vérzés), vérzés a szemben, vérzés a bőr alá vagy a bőr szövetei közé (vérömleny).
- Véres vizelet.
- Fekélyek a szájüregben illetve a nyelven.
- Elváltozások a bőrön az injekció beadásának helyén, például duzzanat, kemény csomó, véraláfutások, bőrbe történő beverzés (vérömleny), kiütés, viszketés és a bőr színének megváltozása.
- Bőrpír.
- Bőrfertőzés (cellulitisz).
- Az orr és a torok fertőzése, illetve torokfájás.
- Gyulladt vagy váladékozó orr, illetve orrmelléküregek (szinusztisz).
- Magas vagy alacsony vérnyomás (hipertenzió vagy hipotenzió).
- Testmozgáskor jelentkező légszomj.
- Fájdalom a torokban és a gégében.
- Emésztési zavar.
- Letargia.
- Általános rossz közérzet.
- Szorongás.
- Zavart állapot.
- Hajhullás.
- Veseelégtelenség.
- Kiszáradás.
- A nyelvet, az orcák belső felszínét, és néha a szájpadlást, az ínyt és a mandulákat borító fehér lepedék (szájüregi gombás fertőzés).
- Ájulás.
- Felálláskor jelentkező vérnyomásesés (ortosztatikus hipotónia), ami álló vagy ülő testhelyzetbe történő mozgás közben szédüléshez vezethet.

- Álmoság, aluszékonyság (szomnolencia).
- Kanül okozta vérzés.
- A beleket érintő betegség, amely lázat, hányást és hasi fájdalmat idézhet elő (divertikulitisz).
- Folyadék a tüdők körül (mellhártyaizsadmány).
- Reszketés (hidegrázás).
- Izomgörcsök.
- Kiemelkedő viszkető kiütések a bőrön (csalánkiütés).
- Folyadékgyülem a szív körül (perikardiális fluidum).

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Allergiás (túlérzékenységi) reakció.
- Reszketés.
- Májelégtelenség.
- Lázzal járó, nagyméretű, szilva színű, kiemelkedő, fájdalmas foltok a bőrön.
- Fájdalmas bőrfekély (pioderma gangrenózum).

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Száraz köhögés.
- Az ujjvégek duzzanata fájdalom nélkül (dobverőujj).
- Tumor lízis szindróma – az anyagcserét érintő szövődemények, amelyek a rák kezelése során, és néha akár kezelés nélkül is jelentkezhetnek. Ezeket a szövődeményeket az elpusztuló rákos sejtekből keletkező anyagok okozzák, és a következők lehetnek: a vér kémiai összetétele megváltozik; magas kálium-, foszfát- és húgysav-, valamint alacsony kalciumszint alakul ki, ami a veseműködés és a szívverés megváltozásához, görcsrohamok kialakulásához és néha halálhoz vezet.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- A bőr mélyebb rétegeinek fertőzése, amely gyorsan terjed, és károsítja a bőrt és a szöveteket, ami életveszélyes lehet (fasciitisz nekrotizánsz – izomhüvely elhalást okozó gyulladás).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Vidazát tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az injekciós üveg címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A Vidaza tárolása kezelőorvosa, a gyógyszerész vagy a gondozását végző egészségügyi szakember feladata. Ők felelnek a fel nem használt Vidaza-készítmény megfelelő előkészítéséért és megsemmisítéséért is.

A gyógyszert tartalmazó bontatlan injekciós üveg nem igényel különleges tárolást.

Azonnali felhasználás esetén:

Elkészítése után a szuszpenziót 45 percen belül be kell adni.

Későbbi felhasználás esetén:

Amennyiben a Vidaza szuszpenzió elkészítése nem hűtött injekcióhoz való víz felhasználásával történik, akkor a szuszpenziót elkészítése után azonnal hűtőszekrénybe kell tenni (2°C -- 8°C), és legfeljebb 8 órán át hűtőszekrényben eltartható.

Amennyiben a Vidaza szuszpenzió elkészítése hűtött (2°C - 8°C) injekcióhoz való víz felhasználásával történik, akkor a szuszpenziót elkészítése után azonnal hűtőszekrénybe kell tenni (2°C - 8°C), és legfeljebb 22 órán át hűtőszekrényben eltartható.

A beadás előtt legfeljebb 30 percig hagyni kell, hogy a szuszpenzió elérje a szobahőmérsékletet (20°C - 25°C).

A szuszpenziót ki kell dobni, ha nagyméretű részecskéket tartalmaz.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Vidaza?

- A készítmény hatóanyaga az azacitidin. Egy injekciós üveg 100 mg azacitidint tartalmaz. 4 ml injekcióhoz való vízzel történő feloldást követően a feloldott szuszpenzió 25 mg/ml azacitidint tartalmaz.
- Egyéb összetevő a mannit (E421).

Milyen a Vidaza külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Vidaza fehér por szuszpenziós injekcióhoz, és 100 mg azacitidint tartalmazó, üvegből készült injekciós üvegben kapható. Csomagonként egy Vidaza injekciós üveget tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Hollandia

Gyártó

Celgene Distribution B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Hollandia

Celgene Europe Ltd
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Nagy-Britannia

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

<-----

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Ajánlások a biztonságos kezelésre vonatkozóan

A Vidaza citotoxikus gyógyszer, és – a potenciálisan toxikus egyéb vegyületekhez hasonlóan – az azacitidin szuszpenziók kezelése és elkészítése során óvatosan kell eljárni. A daganatellenes gyógyszerek kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó eljárások alkalmazandók.

Amennyiben a feloldott azacitidin bőrrel érintkezik, szappannal és vízzel azonnal alaposan le kell mosni. Ha a szer nyálkahártyára kerül, vízzel alaposan le kell mosni.

Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag az alábbiakban (lásd: „A feloldás folyamata”) felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

A feloldás folyamata

A Vidazát injekcióhoz való vízben kell feloldani. A feloldott gyógyszer felhasználhatósági időtartama növelhető, amennyiben a feloldáshoz hűtött (2°C - 8°C közötti) injekcióhoz való vizet használnak. A feloldott készítmény tárolására vonatkozó adatok alább találhatók.

1. A következő eszközöket kell előkészíteni: az azacitidint tartalmazó injekciós üveg(ek)et; az injekcióhoz való vizet tartalmazó injekciós üveg(ek)et; nem steril gumikesztyűket; alkoholos tamponokat; tűvel/tűkkel ellátott 5 ml-es injekciós fecskendő(ke)t.
2. Fel kell szívni 4 ml injekcióhoz való vizet a fecskendőbe, ügyelve a fecskendőben rekedt összes levegő eltávolításra.
3. A 4 ml injekcióhoz való vizet tartalmazó fecskendő tuját át kell szűrni az azacitidin injekciós üveg gumidugóján keresztül, és ezt követően be kell fecskendezni a 4 ml injekcióhoz való vizet az injekciós üvegbe.
4. A fecskendő és a tű eltávolítása után erőteljesen össze kell rázni az injekciós üveget, amíg homogén felhős szuszpenzió nem képződik. Feloldás után a szuszpenzió milliliterenként 25 mg azacitidint (100 mg/4 ml) tartalmaz. A feloldott készítmény homogén, felhős szuszpenzió, amely nem tartalmaz agglomerátumokat. A szuszpenziót ki kell dobni, ha nagyméretű részecskéket vagy agglomerátumokat tartalmaz. Feloldása után a szuszpenziót nem szabad átszűrni, mert a szűrés eltávolíthatja a hatóanyagot. Számolni kell azzal, hogy néhány adapterben, tűskében és zárt rendszerben szűrők találhatóak, ezért ilyen rendszerek nem alkalmazhatók a feloldott gyógyszer beadásához.
5. A gumitetőt meg kell tisztítani, és egy tűvel ellátott új fecskendőt kell beleszűrni az injekciós üvegbe. Az injekciós üveget ezután fejjel lefelé kell fordítani, ügyelve rá, hogy a tű hegye a folyadék szintje alatt legyen. Ezután a megfelelő adaghoz szükséges mennyiségű gyógyszer felszívásához vissza kell húzni a dugattyút, gondoskodva a fecskendőben rekedt levegő eltávolításáról. Ezután a tűt a fecskendővel együtt ki kell húzni az injekciós üvegből, és a tűt ki kell dobni.
6. Ezután egy új subcutan injekcióhoz való tűt (25-gauge méretű javasolt) kell stabilan a fecskendőhöz csatlakoztatni. A tűt az injekció beadásának helyén fellépő reakciók előfordulási gyakoriságának csökkentése érdekében nem szabad légteleníteni az injekció beadása előtt.
7. Ha több mint 1 injekciós üveg szükséges, meg kell ismételni a szuszpenzió elkészítésének valamennyi fenti lépését. A több mint 1 injekciós üveget igénylő adagokat egyenlő adagokra kell osztani, például 150 mg-os adag = 6 ml, 2 fecskendő, fecskendőnként 3–3 ml. Az injekciós üvegben és a tűben megmaradó mennyiség miatt nem feltétlenül lehetséges az injekciós üvegben lévő összes szuszpenzió felszívása.
8. Az adagolófecskendő tartalmát közvetlenül beadás előtt reszuszpendálni kell. A szuszpenzió hőmérsékletének a beadás időpontjában körülbelül 20°C - 25°C-nak kell lennie. A reszuszpendáláshoz erőteljesen görgesse a fecskendőt két tenyere között, amíg homogén, felhős szuszpenziót nem kap. A szuszpenziót ki kell dobni, ha nagyméretű részecskéket vagy agglomerátumokat tartalmaz.

A feloldott készítmény tárolása

Azonnali felhasználás esetén

A Vidaza szuszpenziót el lehet készíteni közvetlenül az alkalmazás előtt, és a feloldott szuszpenziót 45 percen belül be kell adni. Ha 45 percnél hosszabb idő telt el, akkor a feloldott szuszpenziót a megfelelő módon meg kell semmisíteni, és új adagot kell elkészíteni.

Későbbi felhasználás esetén

Amennyiben a készítményt nem hűtött injekcióhoz való vízben oldják fel, akkor a feloldott szuszpenziót feloldás után azonnal hűtőszekrénybe kell tenni (2°C - 8°C), és legfeljebb 8 órán át hűtőszekrényben eltartható. Ha 8 óránál hosszabb ideig volt a szuszpenzió a hűtőszekrényben, akkor a szuszpenziót megfelelő módon meg kell semmisíteni, és újat kell készíteni.

Amennyiben a feloldáshoz hűtött (2°C - 8°C) injekcióhoz való vizet használtak, akkor a feloldott szuszpenziót feloldás után azonnal hűtőszekrénybe kell tenni (2°C - 8°C), és legfeljebb 22 órán át hűtőszekrényben eltartható. Ha 22 óránál hosszabb ideig volt a szuszpenzió a hűtőszekrényben, akkor a szuszpenziót megfelelő módon meg kell semmisíteni, és új adagot kell elkészíteni.

A beadás előtt legfeljebb 30 percig hagyni kell, hogy a feloldott szuszpenzióval feltöltött fecskendő körülbelül 20°C - 25°C hőmérsékletűre melegedjen. Ha 30 percnél hosszabb idő telt el, akkor a szuszpenziót a megfelelő módon meg kell semmisíteni, és új adagot kell elkészíteni.

Egyéni adag kiszámítása

A testfelületnek (TF) megfelelő összdózis az alábbiak szerint számítható ki:

$$\text{Összdózis (mg)} = \text{dózis (mg/m}^2\text{)} \times \text{TF (m}^2\text{)}$$

A következő táblázat csak példaként szerepel az egyéni azacitidin adag kiszámításához, 1,8 m²-es átlagos testfelületet alapul véve.

<u>Dózis mg/m²</u> <u>(a javasolt kezdő adag</u> <u>%-a)</u>	<u>1,8 m²-es TF alapján</u> <u>számított összdózis</u>	<u>Szükséges injekciós</u> <u>üvegek száma</u>	<u>A szükséges feloldott</u> <u>szuszpenzió</u> <u>össztérfogata</u>
75 mg/m ² (100%)	135 mg	2 injekciós üveg	5,4 ml
37,5 mg/m ² (50%)	67,5 mg	1 injekciós üveg	2,7 ml
25 mg/m ² (33%)	45 mg	1 injekciós üveg	1,8 ml

Az alkalmazás módja

Feloldás után a szuszpenziót nem szabad átszűrni.

A feloldott Vidaza készítményt subcutan kell beadni (a tűt 45-90°-os szögben szúrja be) 25-gauge méretű tű használatával a felkarba, a combba vagy a hasba.

A 4 ml-nél nagyobb adagokat két különböző helyre kell befecskendezni.

Az injekció helyét váltogatni kell. Az új injekciókat mindig legalább 2,5 cm-re az előző helyétől kell beadni, és soha nem szabad érzékeny, véraláfutásos, vörös vagy indurált területre adni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.