

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Azacitidine Accord 25 mg/ml por szuszpenziós injekcióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg azacitidint tartalmazó injekciós üveg:

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

150 mg azacitidint tartalmazó injekciós üveg:

150 mg azacitidint tartalmaz injekciós üvegenként. Elkészítést 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 vagy porpogácsa.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Azacitidine Accord a haemopoeticus őssejttranszplantációra (HSCT) nem alkalmas felnőtt betegek kezelésére javallott a következő betegségek esetén:

- 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

Az Azacitidine Accord-kezelést kemoterápiás szerek alkalmazásában jártas orvos felügyelete mellett kell megkezdeni és felügyelni. 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 a dózis az alább leírtak szerinti csökkentésére.

Az Azacitidine Accord nem alkalmazható felváltva orálisan adható azacitidinnel. Az eltérő expozíció miatt az orális azacitidin adagolási és ütemezési ajánlásai eltérnek az injekció formájában adott azacitidinnel vonatkozó ajánlásoktól. Javasoljuk az egészségügyi szakembereknek, hogy ellenőrizzék a gyógyszer nevét, dózisát és alkalmazási módját.

Laboratóriumi vizsgálatok

A kezelés és az egyes kezelési ciklusok megkezdése előtt el kell végezni a májfunkciós vizsgálatokat, meg kell határozni a szérumbikarbonátszintet és a szérumbikarbonátszintet. 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 abszolút különbségének fele plusz a nadír értéke (vagyis a helyreállás 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 az Azacitidine Accord-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 a dózis módosítására. Ha azonban a helyreállás nem következik be 14 napon belül, akkor a dózist a következő táblázat szerint kell csökkenteni. A dózismódosítást követően a ciklus hosszának ismét 28 napnak kell lennie.

Ciklus nadír érték		A dózis %-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%

*Helyreállás = 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 az Azacitidine Accord-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 a dózis 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 az Azacitidine Accord-terápia következő ciklusát el kell halasztani addig, amíg a vérlemezkeszám és a teljes neutrofilszám megfelelő mértékben meg nem emelkedik. Amennyiben a helyreállás 14 napon belül megtörténik, nincs szükség a dózis módosítására. Ha azonban a helyreállás 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 a dózis módosítására. Ha a csontvelőben a sejtes elemek aránya $\leq 50\%$, akkor a kezelést el kell halasztani, és a dózist az alábbi táblázat szerint kell csökkenteni:

Sejtes elemek aránya a csontvelőben	A dózis %-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 ≥ nadír érték + 0,5 × (kiindulási érték – nadír érték)

A dózismódosítást követően a következő ciklus hossza ismét 28 napos legyen.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Idősek esetén nem javasolt a dózis specifikus módosítása. Mivel időseknél gyakoribb a vesekárosodás, 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 szérumkreatininszint vagy a vér karbamid nitrogén (BUN) szintje megmagyarázhatatlan okból a kiindulási érték kétszeresére vagy a fölé és ezzel a normálérték felső határa (ULN) 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 betegeknél szakmai szabályoknak megfelelő vizsgálatokat nem végeztek (lásd 4.4 pont). A súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél gondosan monitorozni kell a mellékhatásokat. A kezelés megkezdése előtt májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség a kezdő dózis specifikus módosítására. A további dózismódosításokat a hematológiai laboreredmények alapján kell végezni. Az Azacitidine Accord alkalmazása ellenjavallt előrehaladott rosszindulatú májtumorokban szenvedő betegeknél (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Az azacitidin biztonságosságát és hatásosságát 0–17 éves gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírata a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Az alkalmazás módja

Az elkészített Azacitidine Accord készítményt subcutan injekcióként kell beadni a felkarba, a combba vagy a hasba. Az injekció beadási 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.

Elkészítés után a szuszpenziót nem szabad átszűrni. A gyógyszer alkalmazás előtti elkészítésére 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 dózis beadását követően a nadír értékek és a hematológiai válasz függvényében a további ciklusok dózisa csökkentendő vagy beadása elhalasztandó (lásd 4.2 pont). A betegeket tájékoztatni kell, hogy lázas állapotukat azonnal jelentsék. A betegeknek és az orvosoknak figyelniük kell a vérzésre utaló jeleket és tüneteket is.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegeknél szakmai szabályoknak megfelelő vizsgálatokat nem végeztek. Metasztatikus tumor jelentette jelentős tumorterhelés esetén az azacitidin-kezelés során progresszív májkómáról és halálról számoltak be, különösen olyan betegeknél, akiknél az albumin kiindulási szérumszintje 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 szérumkreatininszinttől 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 alakult ki, 20 mmol/l alatti szérumbikarbonátszinttel és hypokalemiával (szérumkáliumszint < 3 mmol/l). Amennyiben a szérum bikarbonátszintje megmagyarázatlan okból 20 mmol/l alá csökken, vagy a szérum kreatinin-, illetve BUN-szint megemelkedik, az Azacitidine Accord dózisát 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 monitorozni 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 szérumkreatininszintet és a szérumbikarbonátszintet. 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 (pivotális) 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 betegeknek írnak fel azacitidint. A kezelés előtt és a kezelés során megfontolandó a cardiopulmonalis kivizsgálás.

Fasciitis necrotisans

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

Tumorlízis-szindróma

Azoknál a betegeknél áll fenn a tumorlízis-szindróma kockázata, akiknél a kezelést megelőzően jelentős a tumorterhelés. Ezeket a betegeket szorosan monitorozni kell, és meg kell tenni a megfelelő óvintézkedéseket.

Differenciálódási szindróma

Differenciálódási szindróma (más néven retinsav-szindróma) eseteit jelentették azacitidint injekció formájában kapó betegeknél. A differenciálódási szindróma halálos kimenetelű lehet, a tünetek és a klinikai jelek a következők lehetnek: respiratorikus distress, pulmonalis infiltrátumok, láz, bőrkütiés, tüdőödéma, perifériás ödéma, gyors testtömeg-növekedés, pleuralis effusio, pericardialis effusio, hypotonia és veseműködési zavar (lásd 4.8 pont). A differenciálódási szindrómára utaló tünetek és jelek első megjelenésekor nagy dózisu, intravénás kortikoszteroidkezelés és a hemodinamikai paraméterek monitorozása mérlegelendő. Az injekció formájában adott azacitidin-kezelés átmeneti felfüggesztése megfontolandó a tünetek rendeződéséig, és a kezelés újrakezdése esetén elővigyázatosság javasolt.

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 előfordulása *in vivo* nem valószínű.

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

Szakmai szabályoknak megfelelő interakciós vizsgálatokat nem végeztek az azacitidinnel.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és azt követően legalább 6 hónapig. A férfibetegeket tájékoztatni kell, hogy a kezelés alatt nem szabad gyermeknemzésre vállalkozniuk, valamint a kezelés alatt és azt követően legalább 3 hónapig.

Terhesség

Az azacitidin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre elégséges információ. Az egereken végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Embernél a potenciális kockázat nem ismert. Állatkísérletek eredményei és hatásmechanizmusa alapján terhesség alatt, különösen az első trimeszterben, az azacitidin nem alkalmazható, kivéve ha egyértelműen szükséges. Minden esetben egyedileg kell mérlegelni a kezelés előnyeit a magzatra gyakorolt lehetséges kockázatokkal szemben.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az azacitidin, illetve metabolitjai kiválasztódnak-e az anyatejbe. Mivel a szoptatott nsecsemőnél 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 kezelés megkezdése előtt a férfibetegeknél javasolni kell, hogy a sperma tárolásával kapcsolatos tanácsadást keressenek fel.

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 az azacitidin-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 betegeknel 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 pneumoniát 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*
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)					differentiálódási szindróma*. ^a
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	láz neutropeni a*, neutropeni a, leukopenia, thrombocytopenia, anaemia	pancytopenia*, csontvelő elégtelenség			
Immunrendszeri betegségek és tünetek			túlérzékenységi reakciók		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	anorexia, étvágytalanság, hypokalemia	dehydratio		tumorlízis - szindróma	
Pszichiátriai kórképek	insomnia	zavart állapot, szorongás			
Idegrendszeri betegségek és tünetek	szédülés, fejfájás	koponyaűri vérzés*, syncope, somnolentia, letargia			
Szembetegségek és szemészeti tünetek		szemvérzés, conjunctivalis vérzés			

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		pericardialis fluidum	pericarditis		
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 gyomortáji 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			
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		veseelégtelenség*, haematuria, emelkedett szérumkreatininszint	renalis tubularis acidosis		

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	láz*, fáradtság, gyengeség, mellkasi fájdalom, az injekció beadásának helyén: erythema, fájdalom, reakció (közelebből nem meghatározott)	az injekció beadásának helyén: véraláfutások, haematoma, induráció, kiütés, pruritus, gyulladás, elszíneződés, 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

a = lásd 4.4 pont

Kiválasztott 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 kialakulásának 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 koponyaűri vérzésről számoltak be. A betegeknél ellenőrizni kell a vérzésre utaló jeleket 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. Anafilaxiaszerű 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 helyén jelentkezett. A kulcsfontosságú vizsgálatok során e mellékhatások egyike sem igényelte az

azacitidin-kezelés leállítását, illetve az azacitidin dózisének csökkentését. A mellékhatások többsége az első két kezelési ciklus folyamán jelentkezett, és a további ciklusok során általában mérséklődött. A bőr alatti szöveteket érintő mellékhatások (például az injekció beadásának helyén fellépő kiütés/gyulladás/pruritus, kiütés, erythema és bőrelváltozás) egyéb gyógyszerek, például antihisztaminok, kortikoszteroidok és nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszerek (NSAID) egyidejű 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 cellulitistről 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 haematuriatól a renális tubularis acidosisig, veseelégtelenségig és halálig terjedő veseproblémákról (lásd 4.4 pont).

Hepaticus mellékhatások

Metasztatikus betegség miatti jelentős tumorterhelés esetén 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 emelkedését mutatták az AML-lel újonnan diagnosztizált, azacitidinnel kezelt betegeknél (lásd 4.4 pont).

Idősek

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 beteget kezeltek).

Gyermekek és serdülők

Az AZA-JMML-001 vizsgálatban 28 gyermek- és serdülő korú (1 hónapostól 18 éves kor alatt) beteget kezeltek azacitidinnel MDS (n = 10) vagy juvenilis myelomonocytás leukaemia (JMML) (n = 18) miatt (lásd 5.1 pont).

A 28 beteg mindegyike legalább 1 nemkívánatos eseményt tapasztalt, és 17 beteg (60,7%) legalább 1, kezeléssel összefüggő eseményt tapasztalt. A teljes gyermek- és serdülő korú populációban leggyakrabban jelentett nemkívánatos események a láz, a haematologiai események, köztük anaemia, thrombocytopenia és lázas neutropenia, valamint a gastrointestinalis események, köztük a székrekedés és hányás voltak.

Három (3) alany tapasztalt olyan, kezeléssel összefüggő eseményt, ami a készítmény adásának leállításához vezetett (láz, betegségprogresszió és hasi fájdalom).

Az AZA-AML-004 vizsgálatban 7 gyermekkorú (2 és 12 év közötti), AML-ben szenvedő, molekuláris relapszusban lévő beteget kezeltek azacitidinnel az első teljes remisszió [*complete remission*, CR1] után (lásd 5.1 pont).

Mind a 7 beteg legalább 1, kezeléssel kapcsolatos nemkívánatos eseményt tapasztalt. A leggyakrabban jelentett nemkívánatos esemény a neutropenia, a hányinger, a leukopenia, a thrombocytopenia, a hasmenés és az emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint (GPT/ALT) volt. Két beteg tapasztalt

olyan, kezeléssel kapcsolatos eseményt (lázás neutropenia, neutropenia), amely az adagolás megszakításához vezetett.

Nem azonosítottak új biztonságossági szignált az azacitidin-kezelésben részesült, korlátozott számú gyermek- és serdülő korú betegnél a klinikai vizsgálat ideje alatt. Az általános biztonságossági profil konzisztens volt a felnőtt populációban tapasztaltnal.

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 dózis intravénás beadását követően, ami az ajánlott kezdő dózis 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.

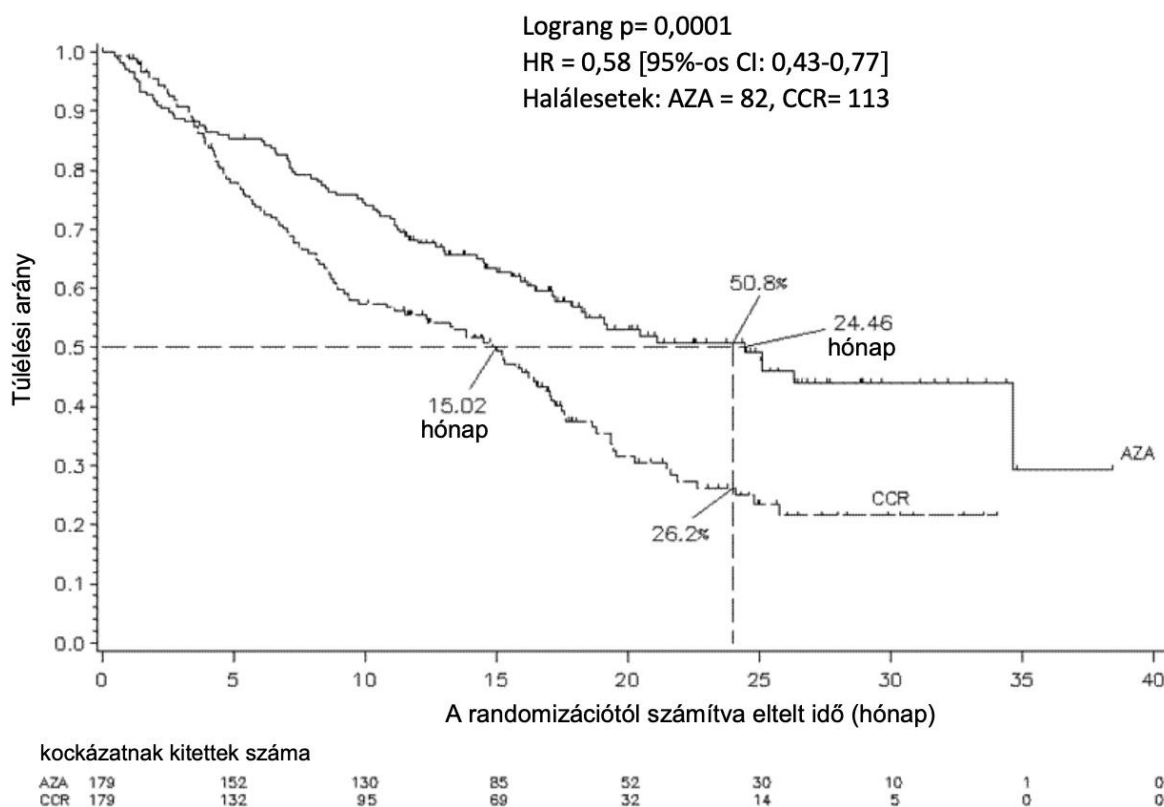
Klinikai hatásosság és biztonságosság

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

Az azacitidin hatásosságát és biztonságosságát egy nemzetközi, multicentrikus, kontrolllos, nyílt elrendezésű, randomizált, párhuzamos csoportú, 3. fázisú összehasonlító vizsgálat (AZA PH GL 2003 CL 001) során mérték fel olyan felnőtt betegeken, akik a következő betegségekből 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 azacitidin-kezelést (n = 179) hasonlították össze a hagyományos kezelési protokollokkal (*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 az azacitidinnel kezelt 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 az azacitidint 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 beválasztás szerinti (*intent-to-treat, ITT*) populációban az életkor medián értéke 69 év volt (tartomány: 38-88 év).

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



RÖVIDÍTÉSEK MAGYARÁZATA: AZA = azacitidin; CCR = hagyományos kezelési protokollok (conventional care regimens); CI = konfidenciaintervallum; HR = relatív hazárd (hazard ratio)

Az azacitidin 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 státus, 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).

Az azacitidin-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 lograng p-érték 0,0025.

Az azacitidin-kezelés során a cytopeniák és az azokhoz társuló tünetek mérséklődését is tapasztalták. Az azacitidin-kezelés eredményeként kevesebb vörösvértest- és vérlemezke-transzfúzióra volt szükség. Az azacitidin-csoport kezdetben vörösvértest-transzfúziót igénylő betegek 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 szembeni 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 beválasztás szerinti („intent-to-treat”) populációjára vonatkoznak (az engedélyezett javallatot illetően lásd 4.1 pont).

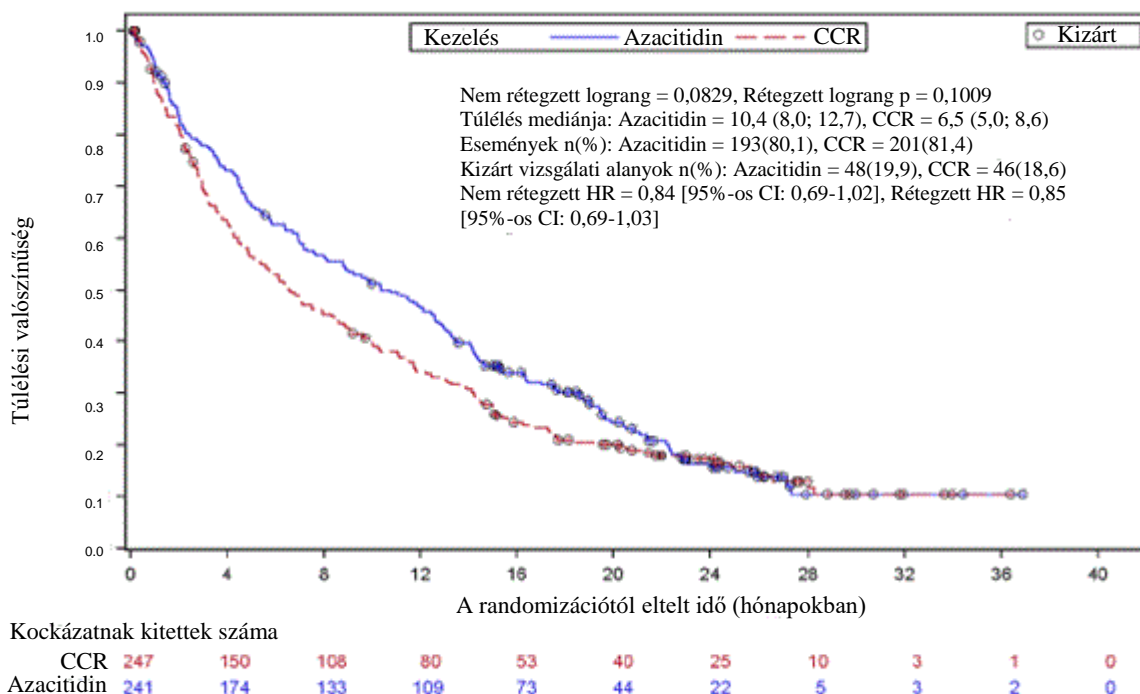
Az azacitidin hatásosságát és biztonságosságát egy nemzetközi, multicentrikus, kontrolllos, nyílt elrendezésű, párhuzamos csoportos, III. fázisú vizsgálat során értékelték, melybe 65 éves és idősebb, a WHO osztályozása szerint 30%-ot meghaladó csontvelői blasztsejt aránnyal járó, újonnan diagnosztizált *de novo* vagy szekunder AML-ban szenvedő betegeket vontak be, akik nem voltak alkalmasak HSCT-ra. Az azacitidin és BSC kombinációját (n = 241) hasonlították össze CCR-vel. A CCR önmagában alkalmazott BSC-ből (n = 45), kis dóziszú 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 az azacitidinre 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.

Az azacitidint subcutan injekció formájában, napi 75 mg/m²-es adagban, 7 napon keresztül adták, amit 21 napos szünet követett (28 napos kezelési ciklus). A ciklusok számának mediánja az azacitidinnel kezelt betegeknél 6 (tartomány: 1-28); az önmagában alkalmazott BSC-vel kezelt betegeknél 3 (tartomány: 1-20), a kis dóziszú 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 az azacitidin- 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 azacitidin és 247 CCR) az azacitidinnel kezelték körében a túlélés medián értéke 10,4 hónap volt szemben a CCR szerint kezelték 6,5 hónapos túlélésével, ami 3,8 hónapos különbséget jelent. A rétegzett lograng-próbával kapott (kétoldalú) p-érték 0,1009. A kezelés hatására vonatkozó relatív hazárd 0,85 volt (95%-os CI = 0,69; 1,03). Az egyéves túlélési arány az azacitidinnel kezeltéknél 46,5% volt a CCR terápiaiban részesülő betegek 34,3%-os arányával szemben.



Az előre meghatározott kiindulási prognosztikai faktorokra korrigált Cox PH modell által az azacitidinre definiált relatív hazárd a CCR-rel szemben 0,80 volt (95%-os 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, az azacitidinnel 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 trendszerű előny mutatkozott az azacitidin javára a teljes túlélés tekintetében. A teljes túlélésre vonatkozó relatív hazárd

statisztikai szignifikanciát ért el néhány előre meghatározott alcsoportban, köztük a rossz citogenetikai prognózisú betegeknél, a myelodysplasia okozta elváltozásokkal járó 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 az azacitidin-csoportban és 25,1% az egyesített CCR-csoportban ($p = 0,5384$). Azoknál a betegeknél, akiknél sikerült CR-t vagy CRi-t elérni, a remisszió medián időtartama 10,4 hónap (95%-os CI = 7,2; 15,2) volt az azacitidinnel 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 az azacitidin esetében a CCR terápiához képest, akik nem értek el teljes választ.

Az azacitidin-kezelés a perifériás vérsejtszámok 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 alanynál 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 alanynál 56 egymást követő nap egyikén sem történt vörösvértest- vagy thrombocyta-transzfúzió jelentési időszakban.

Az azacitidin-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 arány 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 az azacitidin-csoportban, amit a CCR-csoportban nem sikerült elérni.

Az azacitidin-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 arány 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 az azacitidin-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 az azacitidinnel végzett kezelés alatt.

Gyermekek és serdülők

Az AZA-JMML-001 vizsgálat egy II. fázisú, nemzetközi, multicentrikus, nyílt vizsgálat volt az azacitidin farmakokinetikájának, farmakodinamikájának, biztonságosságának és aktivitásának felmérésére HSCT előtt alkalmazva gyermekek és serdülők körében, újonnan diagnosztizált, előrehaladott MDS-ben vagy JMML-ben szenvedő betegeknél. A klinikai vizsgálat elsődleges célja az azacitidin hatásának felmérése volt a 3. ciklus 28. napján tapasztalt válaszarányra.

A betegeket (MDS: $n = 10$; JMML: $n = 18$; 3 hónapos – 15 éves kor; 71% fiú) intravénásan 75 mg/m^2 azacitidinnel kezelték a 28 napos ciklus 1–7. napján naponta, legalább 3 cikluson és legfeljebb 6 cikluson keresztül.

Az MDS vizsgálati karba bevonást leállították 10 MDS-beteg után a hatásosság hiánya miatt: ennél a 10 betegnél nem jeyeztek fel igazolt választ.

A JMML vizsgálati karba 18 beteget (13 *PTPN11*, 3 *NRAS*, 1 *KRAS* szomatikus mutáció, valamint 1 I-es típusú neurofibromatosis [*NF-1*] klinikai diagnózisa) vontak be. Tizenhat beteg teljesített 3 kezelési ciklust, és 5 beteg teljesített 6 ciklust. Összesen 11 JMML-betegnél volt klinikai válasz a 3. ciklus 28. napján; a 11 beteg közül 9 (50%) alanyánál volt megerősített klinikai válasz (3 alanyánál teljes klinikai válasz és 6 alanyánál részleges klinikai válasz). Az azacitidinnel kezelt JMML-betegek kohorszában 7 betegnél (43,8%) volt tartós válasz a vérlemezkeszámot illetően (szám $\geq 100 \times 10^9/l$) és 7 beteg (43,8%) igényelt transzfúziót a HSCT-kor. 18 betegből 17-nél végeztek HSCT-t.

A vizsgálat elrendezéséből kifolyólag (alacsony betegszám és különböző befolyásoló tényezők) nem lehet következtetést levonni arra vonatkozóan, hogy a HSCT-t megelőzően alkalmazott azacitidin javítja-e a túlélési kimenetelt a JMML-betegeknél.

Az AZA-AML-004 vizsgálat egy II. fázisú, multicentrikus, nyílt vizsgálat volt az azacitidin biztonságosságának, farmakodinámiájának és hatásosságának értékelésére, összehasonlítva a daganatellenes terápia nélküli kezeléssel, AML-ben szenvedő, a CR1 után molekuláris relapszusban lévő gyermekek és fiatal felnőttek körében.

Hét beteg (medián életkoruk 6,7 év [2 és 12 év közötti tartomány]; 71,4% fiú) kezelték intravénásan 100 mg/m² azacitidin dózissal naponta, minden 28 napos ciklus 1–7. napján, legfeljebb 3 cikluson át.

Öt betegnél végeztek minimális reziduális betegséget (*minimal residual disease*, MRD) meghatározó vizsgálatot a 84. napon, melynek során 4 betegnél mutattak ki vagy molekuláris stabilizációt (n = 3) vagy molekuláris javulást (n = 1), 1 betegnél pedig klinikai relapszust. A 7, azacitidinnel kezelt betegből hat (90% [95%-os CI = 0,4; 1,0]) HSCT-n esett át.

A kis mintaméret miatt az azacitidin hatásossága gyermekkori AML esetében nem igazolható. A biztonságossági információkat lásd a 4.8 pontban.

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 plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület (*area under the curve*, AUC) alapján körülbelül 89% volt.

Az azacitidin subcutan alkalmazásakor az AUC 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 μ M és 100 μ M közötti koncentrációban (amely a klinikai körülmények között elérhető koncentrációk akár 30-szorososa) 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/m² azacitidin 7 napon át, naponta egyszer történő subcutan alkalmazása után nem lép fel akkumuláció. Az azacitidin és/vagy metabolitjai főként a vizelettel választódnak ki. ¹⁴C-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 betegcsoportok

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

Gyermekek és serdülők

Az AZA-JMML-001 vizsgálatban a farmakokinetikai elemzést 10 MDS-ben és 18 JMML-ben szenvedő gyermek- és serdülőkorú beteg alapján határozták meg az 1. ciklus 7. napján (lásd 5.1 pont). A medián életkor (tartomány) az MDS-betegeknél 13,3 (1,9–15) év és a JMML-betegeknél 2,1 (0,2-6,9) év volt.

75 mg/m² dózisban történő intravénás alkalmazás után az azacitidin gyorsan, 0,083 óra alatt elérte a C_{max} értéket az MDS- és a JMML-populációban egyaránt. A C_{max} mértani középértéke 1797,5 ng/ml volt az MDS- és 1066,3 ng/ml a JMML-betegeknél; az $AUC_{0-\infty}$ mértani középértéke 606,9 ng×óra/ml volt az MDS- és 240,2 ng×óra/ml a JMML-betegeknél. Az eloszlási térfogat mértani átlaga az MDS-betegeknél 103,9 l, a JMML-betegeknél 61,1 l volt. Úgy tűnt, hogy az azacitidin teljes plazmaexpozíciója magasabb az MDS-alanyoknál; azonban közepes-magas betegek közötti variabilitást észleltek az AUC és a C_{max} esetében is.

A $t_{1/2}$ mértani középértéke 0,4 óra volt az MDS- és 0,3 óra a JMML-betegeknél; a clearance mértani középértéke pedig 166,4 l/óra volt az MDS- és 148,3 l/óra a JMML-betegeknél.

Az AZA-JMML-001 vizsgálat farmakokinetikai adatait összevonták és összehasonlították 6 felnőtt MDS-alanytól származó farmakokinetikai adatokkal, akik 75 mg/m² azacitidint kaptak intravénásan az AZA-2002-BA-002 vizsgálatban. Az azacitidin átlagos C_{max} és AUC_{0-t} értéke hasonló volt a felnőtt, valamint a gyermek- és serdülő korú betegeknél az intravénás alkalmazást követően (sorrendben 2750 ng/ml vs. 2841 ng/ml és 1025 ng×óra/ml és 882,1 ng×óra/ml).

Az AZA-AML-004 vizsgálatban a 7 gyermek- és serdülőkorú beteg közül annak a 6 betegnek az adatai alapján végeztek farmakokinetikai elemzést, akiknél a gyógyszer beadása után legalább egy, farmakokinetikai szempontból értékelhető koncentrációt mértek (lásd 5.1 pont). Az AML-ben szenvedő betegek medián életkora 6,7 (tartomány: 2–12) év volt.

A 100 mg/m²-es dózisok többszöri ismételt beadása után a C_{max} mértani középértéke az 1. ciklus 7. napján 1557 ng/ml, az $AUC_{0-\tau}$ értéke pedig 899,6 ng×óra/ml volt, a vizsgálati alanyok közötti nagyfokú variabilitással (CV%: 201,6%, illetve 87,8%). Az azacitidin gyorsan, 0,090 órával (medián idő) az intravénás beadás után elérte a C_{max} értéket, majd 0,380 órás (mértani középérték) $t_{1/2}$ idővel csökkent. A clearance és az eloszlási térfogat mértani középértéke 127,2 l/h, illetve 70,2 l volt.

Az AML-es gyermekeknél, a CR1 utáni molekuláris relapszusban megfigyelt farmakokinetikai (azacitidin) expozíció hasonló mértékű volt, mint a 10, MDS-ben szenvedő és a 18, JMML-ben szenvedő gyermek összesített adataiból meghatározott expozíció, illetve az MDS-ben szenvedő felnőttek azacitidin expozíciója.

Vesekárosodás

A vesekárosodás nem gyakorol jelentős hatást az azacitidin farmakokinetikai expozíciójára egyszeri és ismételt subcutan alkalmazást követően. Egy 75 mg/m²-es egyszeri adag subcutan alkalmazását követően az átlagos expozíciós értékek (AUC és c_{max}) az enyhe fokú vesekárosodásban szenvedőknél 11-21%-kal, a közepesen súlyos 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 a szakmai szabályoknak megfelelően 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 potenciális 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 szájpad 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 nősténnyel 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

3 év

Feloldás után

Amennyiben az Azacitidine Accord-ot nem hűtött injekcióhoz való vízzel készítik el, a felhasználásra kész, elkészített gyógyszer kémiai és fizikai stabilitása 25°C-on 60 perc, míg 2°C - 8°C közötti hőmérsékleten 8 óra.

Az elkészített gyógyszer felhasználhatósági időtartama növelhető, amennyiben az elkészítéshez hűtött (2°C - 8°C közötti) injekcióhoz való vizet használnak. Amennyiben az Azactidin Accord-ot hűtött (2°C - 8°C közötti) injekcióhoz való vízzel készítik el, a felhasználásra kész, elkészített gyógyszer 2°C - 8°C közötti hőmérsékleten 22 órán át őrzi meg kémiai és fizikai stabilitását.

Mikrobiológiai szempontból az elkészített 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 vízzel készítették el, vagy a 22 órát, amennyiben hűtött (2°C - 8°C) injekcióhoz való vízzel készítették el.

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 gumidugóval és műanyag gombbal ellátott alumínium zárólemezzel lezárt, 100 mg vagy 150 mg azacitidint tartalmazó színtelen, I-es típusú, üvegből készült injekciós üveg.

Kiszerelések:

1 darab 100 mg azacitidint tartalmazó injekciós üveg.

1 darab 150 mg azacitidint tartalmazó injekciós üveg.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

Ajánlások a biztonságos kezelésre vonatkozóan

Az Azacitidine Accord 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 az elkészített azacitidin-szuszenzió bőrrel érintkezik, szappannal és vízzel azonnal alaposan le kell mosni. Ha a szer nyálkahártyára kerül, vízzel alaposan le kell mosni.

Az elkészítés folyamata

Az Azacitidine Accord-ot injekcióhoz való vízzel kell elkészíteni. Az elkészített gyógyszer felhasználhatósági időtartama növelhető, amennyiben az elkészítéshez hűtött (2°C - 8°C közötti) injekcióhoz való vizet használnak. Az elkészített 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 törülközőket; tűvel/tűkkel ellátott 5 ml-es injekciós fecskendő(ke)t.

2. Fel kell szívni a megfelelő mennyiségű injekcióhoz való vizet (lásd az alábbi táblázatot) a fecskendőbe, ügyelve a fecskendőben rekedt összes levegő eltávolításra.

Injekciós üveg tartalma	Az injekcióhoz való víz mennyisége	Végleges koncentráció
100 mg	4 ml	25 mg/ml
150 mg	6 ml	25 mg/ml

3. Az injekcióhoz való vizet tartalmazó fecskendő tűjét át kell szűrni az azacitidint tartalmazó 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. Az elkészített szuszpenzió milliliterenként 25 mg azacitidint (100 mg/4 ml vagy 150 mg/6 ml) tartalmaz. Az elkészített készítmény homogén, felhős szuszpenzió, amely nem tartalmaz agglomerátumokat. A szuszpenziót meg kell semmisíteni, ha nagyméretű részecskéket vagy agglomerátumokat tartalmaz. Elkészítés 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 az elkészített, szuszpenziós 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, fecskendőként 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 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 meg kell semmisíteni, ha nagyméretű részecskéket vagy agglomerátumokat tartalmaz.

Az elkészített készítmény tárolása

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

Egyéni dózis 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 dózis kiszámításához, 1,8 m²-es átlagos testfelületet alapul véve.

<u>Dózis mg/m²</u> <u>(a javasolt kezdő</u> <u>adag %-a)</u>	<u>1,8 m²-es TF alapján számított</u> <u>összdózis</u>	<u>Szükséges injekciós üvegek</u> <u>száma</u>		<u>A szükséges</u> <u>feloldott</u> <u>szuszpenzió</u> <u>össztérfogata</u>
		100 mg-os injekciós üveg	150 mg-os injekciós üveg	
75 mg/m ² (100%)	135 mg	2 injekciós üveg	1 injekciós üveg	5,4 ml
37,5 mg/m ² (50%)	67,5 mg	1 injekciós üveg	1 injekciós üveg	2,7 ml
25 mg/m ² (33%)	45 mg	1 injekciós üveg	1 injekciós üveg	1,8 ml

Az alkalmazás módja

Az elkészített Azacitidine Accord 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 dózisokat 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.

Megsemmisítés

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona, Spanyolország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1413/001
EU/1/19/1413/002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma 2020. február 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

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.
ul. Lutomska 50,
95-200, Pabianice,
Lengyelország

Laboratori Fundació Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind.
Zona Franca, Barcelona, 08040,
Spanyolország

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
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 MAH 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

Azacitidine Accord 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.

150 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.

100 mg

150 mg

1 injekciós üveg

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, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona, Spanyolország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1413/001
EU/1/19/1413/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (I).

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)

Azacitidine Accord 25 mg/ml por szuszpenziós injekcióhoz
azacitidin
Bőr alá történő beadásra (sc.)

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

100 mg
150 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Azacitidine Accord 25 mg/ml por szuszpenziós injekcióhoz azacitidin

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

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

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Azacitidine Accord és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Azacitidine Accord alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Azacitidine Accord-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Azacitidine Accord-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Azacitidine Accord és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az Azacitidine Accord?

Az Azacitidine Accord daganatellenes gyógyszer, amely az antimetabolitok nevű gyógyszercsoportba tartozik. Az Azacitidine Accord az azacitidin nevű hatóanyagot tartalmazza.

Milyen betegségek esetén alkalmazható az Azacitidine Accord?

Az Azacitidine Accord olyan felnőtt betegek alábbi betegségeinek kezelésére alkalmazható, akik esetében nem lehetséges az őssejttranszplantáció:

- nagy kockázatú mielodiszplázias 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 az Azacitidine Accord?

Az Azacitidine Accord a daganatsejtek 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 mielodiszplázias betegségeket okozzák, és elpusztítják a leukémiában jelenlévő daganatos sejteket.

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

2. Tudnivalók az Azacitidine Accord alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Azacitidine Accord-ot:

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

- ha előrehaladott májrákban szenved.
- ha szoptat.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Azacitidine Accord alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

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

Az Azacitidine Accord egy differenciálódási szindrómának nevezett súlyos immunreakciót okozhat (lásd 4. pont).

Vérvizsgálat

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

Gyermekek és serdülők

Az Azacitidine Accord alkalmazása nem javasolt 18 évesnél fiatalabb gyermek és serdülők esetében.

Egyéb gyógyszerek és az Azacitidine Accord

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

Terhesség, szoptatás és termékenység

Terhesség

A terhesség idején ne alkalmazza az Azacitidine Accord-ot, mert az káros lehet a magzat számára. Ha Ön fogamzóképes nő, hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia, amíg az Azacitidine Accord-ot kapja, valamint még legalább 6 hónapig az Azacitidine Accord-kezelés abbahagyását követően. Azonnal szóljon orvosának, ha az Azacitidine Accord-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

Az Azacitidine Accord alkalmazása alatt nem szoptathat. Nem ismert, hogy a gyógyszer kiválasztódik-e az anyatejbe.

Termékenység

Az Azacitidine Accord-kezelés időtartama alatt a férfiak tartózkodjanak a gyermeknemzéstől. A férfiaknak hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk, amíg az Azacitidine Accord-ot kapják, valamint még legalább 3 hónapig az Azacitidine Accord-kezelés abbahagyását követően.

Beszéljen orvosával, ha a kezelés megkezdése előtt szeretné spermáját tároltatni.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

3. Hogyan kell alkalmazni az Azacitidine Accord-ot?

Mielőtt beadná Önnök az Azacitidine Accord-ot, kezelőorvosa a hányinger és hányás megelőzése érdekében a kezelési ciklusok kezdetén egy másik gyógyszert is adni fog Önnök.

- 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 Önnök megállapított adagján.
- Az Azacitidine Accord-ot 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 Önnök. 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, puffadás 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 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 fájdalom.
- 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 alatt 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 bevérzés (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 (szinuszitisz).
- 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.
- 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).
- A szívburok gyulladása (perikarditisz).

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Száraz köhögés.
- Az ujjvégek duzzanata fájdalom nélkül (dobverőujj).
- Tumorlízis-szindróma – az anyagcserét érintő szövődmények, amelyek a dagatos betegség kezelése során, és néha akár kezelés nélkül is jelentkezhetnek. Ezeket a szövődményeket az elpusztuló daganatos 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).
- Súlyos immunreakció (differenciálódási szindróma), ami lázat, köhögést, nehézlégzést, bőrkiütést, csökkent vizeletmennyiséget, alacsony vérnyomást, a karok vagy a lábak duzzanatát és gyors testtömeg-növekedést okozhat.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél 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 az Azacitidine Accord-ot 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.

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

A gyógyszert tartalmazó bontatlan injekciós üveg nem igényel különleges tárolást.

Azonnali felhasználás esetén:

Elkészítése után a szuszpenziót 60 percen belül be kell adni.

Későbbi felhasználás esetén:

Amennyiben az Azacitidine Accord 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 az Azacitidine Accord 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 meg kell semmisíteni, ha nagyméretű részecskéket tartalmaz.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Azacitidine Accord?

- A készítmény hatóanyaga az azacitidin. 100 mg vagy 150 mg azacitidint tartalmaz injekciós üvegenként. 4 ml vagy 6 ml injekcióhoz való vízzel történő elkészítést követően a szuszpenzió 25 mg/ml azacitidint tartalmaz.
- Egyéb összetevő a mannit (E421).

Milyen az Azacitidine Accord külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Azacitidine Accord fehér por vagy porpogácsa szuszpenziós injekcióhoz, és 100 mg vagy 150 mg azacitidint tartalmazó, üvegből készült injekciós üvegben kapható.

Kiszerezések

1 darab 100 mg azacitidint tartalmazó injekciós üveg.

1 darab 150 mg azacitidint tartalmazó injekciós üveg.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center,

Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona, Spanyolország

Gyártó

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.

ul. Lutomierska 50,

95-200 Pabianice

Lengyelország

Vagy

Laboratori Fundació Dau

C/ C, 12-14 Pol. Ind.

Zona Franca, Barcelona, 08040,

Spanyolország

Vagy

Accord Healthcare B.V.,

Winthontlaan 200,

3526 KV Utrecht,

Hollandia

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel 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

Az Azacitidine Accord 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 az elkészített azacitidin-szuszpenzió 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

Az Azacitidin Accord-ot injekcióhoz való vízzel kell elkészíteni. Az elkészített gyógyszer felhasználhatósági időtartama növelhető, amennyiben az elkészítéshez hűtött (2°C – 8°C közötti) injekcióhoz való vizet használnak. Az elkészített 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 törlőkendőket; tűvel/tűkkel ellátott 5 ml-es injekciós fecskendő(ke)t.
2. Fel kell szívni a megfelelő mennyiségű injekcióhoz való vizet a fecskendőbe, ügyelve a fecskendőben rekedt összes levegő eltávolításra.

Injekciós üveg tartalma	Az injekcióhoz való víz mennyisége	Végleges koncentráció
100 mg	4 ml	25 mg/ml
150 mg	6 ml	25 mg/ml

3. A injekcióhoz való vizet tartalmazó fecskendő tűjét át kell szűrni az azacitidint tartalmazó 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. Az elkészített szuszpenzió milliliterenként 25 mg azacitidint (100 mg/4 ml vagy 150 mg/6 ml) tartalmaz. Az elkészített készítmény homogén, felhős szuszpenzió, amely nem tartalmaz agglomerátumokat. A szuszpenziót meg kell semmisíteni, ha nagyméretű részecskéket vagy agglomerátumokat tartalmaz. Elkészítés 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 az elkészített, szuszpenziós gyógyszer beadásához.
5. A gumitetőt meg kell tisztítani, és egy tűvel ellátott új fecskendőt kell beleszúrni 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 meg kell semmisíteni, ha nagyméretű részecskéket vagy agglomerátumokat tartalmaz.

A feloldott készítmény tárolása

Azonnali felhasználás esetén

Az Azacitidine Accord szuszpenziót el lehet készíteni közvetlenül az alkalmazás előtt, és az elkészített szuszpenziót 60 percen belül be kell adni. Ha 60 percnél hosszabb idő telt el, akkor az elkészített szuszpenziót a megfelelő módon meg kell semmisíteni, és új adagot kell elkészíteni.

Későbbi felhasználás esetén

Amennyiben a készítményt nem hűtött injekcióhoz való vízzel készítik el, akkor a szuszpenziót elkészítés 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 az elkészítéshez hűtött (2°C – 8°C) injekcióhoz való vizet használtak, akkor a szuszpenziót elkészítés 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 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 dózis 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 dózis kiszámításához, 1,8 m²-es átlagos testfelületet alapul véve.

<u>Dózis mg/m²</u> <u>(a javasolt kezdő</u> <u>adag %-a)</u>	<u>1,8 m²-es TF alapján</u> <u>számított összdózis</u>	<u>Szükséges injekciós üvegek</u> <u>száma</u>		<u>A szükséges</u> <u>feloldott</u> <u>szuszpenzió</u> <u>össztérfogata</u>
		100 mg-os injekciós üveg	150 mg-os injekciós üveg	
75 mg/m ² (100%)	135 mg	2 injekciós üveg	1 injekciós üveg	5,4 ml
37,5 mg/m ² (50%)	67,5 mg	1 injekciós üveg	1 injekciós üveg	2,7 ml
25 mg/m ² (33%)	45 mg	1 injekciós üveg	1 injekciós üveg	1,8 ml

Az alkalmazás módja

Elkészítés után a szuszpenziót nem szabad átszűrni.

Az elkészített Azacitidine Accord 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 dózisokat 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.

Megsemmisítés

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