

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Azacitidine betapharm 25 mg/ml por szuszpenziós injekcióhoz

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg azacitidin port tartalmazó 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 vagy csaknem fehér liofilizált por.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Az Azacitidine betapharm a következő betegségek esetén olyan felnőtt betegek kezelésére javallott, akik nem alkalmasak haemopoeticus őssejt-transzplantációra (*haematopoietic stem cell transplantation* – 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% csontvelőblasztsejttel, 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 betapharm-kezelést kemoterápiás szerek alkalmazásában jártas orvos felügyelete mellett kell megkezdeni és ellenőrizni. A hányinger és a hányás megelőzése érdekében a betegeket előzetesen antiemetikummal kell kezelni.

#### Adagolás

Az első kezelési ciklusra javasolt kezdő adag minden beteg esetében – tekintet nélkül a kiindulási hematológiai laborértékekre – 75 mg/testfelszín m<sup>2</sup> 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 szérumkreatinin-szintet és a szérumbikarbonát-szintet. 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 sejtvonal(ak) 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 betapharm-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 helyreállás 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.

Ciklus nadír értékek		Az adag a a következő ciklusban, amennyiben a helyreállás* 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 betapharm-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 az Azacitidine betapharm-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 az adag 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 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 helyreállás nem következik be 14 napon belül (%)	
	Helyreállás* $\leq 21$ nap alatt	Helyreállás* $> 21$ nap alatt
15-50%	100%	50%
$< 15\%$	100%	33%

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

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

Különleges betegcsoportok

*Idősek*

Idősek esetén nincs külön javasolt ajánlás az adag módosítására vonatkozóan Mivel idős betegeknél gyakoribb a vesekárosodás, ezért hasznos lehet a vesefunkció ellenőrzése.

### *Vesekárosodás*

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 szérumbikreatininszint vagy a vérkarbamid-nitrogén (BUN) szintje ismeretlen okból a kiindulási érték kétszeresére vagy a fölé, és ezzel a normálérték felső határa (upper limit of normal – 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).

### *Májkárosodás*

Májkárosodásban szenvedő betegekkel szabályos klinikai 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 adag specifikus módosítására. A további dózismódosításokat a hematológiai laboreredmények alapján kell végezni. Az Azacitidine betapharm alkalmazása ellenjavallt előrehaladott rosszindulatú májtumorban szenvedő betegeknél (lásd 4.3 és 4.4 pont).

### *Gyermekek és serdülők*

Az Azacitidine betapharm biztonságosságát és hatásosságát 0 és betöltött 18. életév közötti gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

### Az alkalmazás módja

Az elkészített Azacitidine betapharm-készítményt subcutan injekcióként kell beadni a felkarba, a combba vagy a hasba. Az injekció beadási helyét változtatni 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 májtumor (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 jelentkezhethet, 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 nadír értékek 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 betegeknek és az orvosoknak figyelniük kell a vérzésre utaló jeleket és tüneteket is.

### Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegeket szabályszerűen nem vizsgáltak. Kiterjedt metasztatikus tumorban szenvedő betegek esetében az azacitidin-kezelés során progresszív májkómáról és halálról számoltak be, különösen olyan betegeknél, akiknél a szérumbikalbumin 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 szérumkreatinin-szinttől 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 szérumbikarbonát-szinttel és hypokalaemiával (szérumkáliumszint < 3 mmol/l). Amennyiben a szérumbikarbonát szintje ismeretlen okból 20 mmol/l alá csökken, vagy a szérumkreatinin-, illetve BUN-szint megemelkedik, az adagot 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 normál 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, valamint meg kell határozni a szérumkreatinin-szintet és a szérumbikarbonát-szintet. 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 a pivotális (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 körültekintően kell eljárni, ha az azacitidint ilyen betegeknél írják fel. A kezelés előtt és a kezelés során megfontolandó a cardiopulmonalis kivizsgálás.

### Fasciitis necrotisans

Az 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, bőrkiütés, 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 izoenzimeket (lásd 5.2 pont).

Szabályos gyógyszerinterakciós 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). Emberek esetében a potenciális kockázat 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, hogy spermiumaik eltároltatásával kapcsolatban kérjenek tanácsot.

## 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 blasztsejtarány) szenvedő felnőtt populáció*  
A betegek 97%-ánál jelentkeztek az azacitidine betapharm-kezeléssel lehetségesen vagy valószínűleg összefüggésben álló mellékhatások.

A pivotális 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. A három vizsgálat során jelentett 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 blasztsejtaránnal 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%), az anaemia (4,2%), a neutropeniás sepsis (3,0%), a húgyúti fertőzés (3,0%), a thrombocytopenia (2,5%), a neutropenia (2,1%), a cellulitis (2,1%), a szédülés (2,1%) és a 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 gyakoriság 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
<b>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</b>	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 *

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
<b>Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)</b>					differenciál ódási szindróma <sup>a</sup>
<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>	lázás neutropenia*, neutropenia, leukopenia, thrombocytopenia, anaemia	pancytopenia*, csontvelő elégtelenség			
<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>			túlérzékenységi reakció		
<b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>	anorexia, étvágytalanság, hypokalemia	dehydratio		tumorfízis-szindróma	
<b>Pszichiátriai kórképek</b>	insomnia	zavart állapot, szorongás			
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>	szédülés, fejfájás	koponyaűri vérzés*, syncope, sommolentia, letargia			
<b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>		szemvérzés, conjunctivalis vérzés			
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>		pericardialis fluidum	pericarditis		
<b>Érbetegségek és tünetek</b>		hypotensio*, hypertensio, orthostaticus hypotensio, haematoma			
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>	dyspnoe, epistaxis	pleuralis folyadékgyülem, terhelésre jelentkező dyspnoe, pharyngolaryngealis fájdalom		interstitialis tüdőbetegség	
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	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			
<b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>			májelégtelenség*, progresszív májkóma		



Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	petechiák, pruritus (beletartozik a generalizált pruritus), bőrkiütés, ecchymosis	purpura, alopecia, urticaria, erythema, maculás bőrkiütések	akut lázas neutrophil dermatosis, pyoderma gangrenosum		
<b>A csont-és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>	ízületi fájdalom, musculoskeletalis fájdalom (beletartozik a hátfájás, a csontfájdalom és a végtagfájdalom)	izomgörcsök, izomfájdalom			
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>		veseelégtelenség*, haematuria, emelkedett szérum kreatinin-szint	renalis tubularis acidosis		
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>	láz*, fáradtság, gyengeség, mellkasi fájdalom, az injekció beadásának helyén: erythema, fájdalom, reakció (közelebbről nem meghatározott)	az injekció beadásának helyén jelentkező véraláfutások, haematoma, induráció, bőrkiütés, pruritus, gyulladás, elszíneződés, csomó és vérzés (az injekció beadásának helyén), rossz közérzet, hidegrázás, a kanül bevezetésének helyén fellépő vérzés		az injekció beadásának helyén fellépő nekrózis (az injekció beadásának helyén)	
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>	testtömegcsökkenés				

\* = ritkán halálos kimenetelű eseteket jelentettek

<sup>a</sup> = 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 helyreáll a hematológiai funkció. A legtöbb hematológiai mellékhatást a teljes vérkép rutinszerű ellenőrzésével és 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 gyógyszerekkel és a neutropeniára szupportív kezelésként adott növekedési faktorokkal (például G-CSF).

#### *Vérzés*

Az acitidinnel kezelt betegeknél vérzés léphet fel. Súlyos mellékhatásokról, például gastrointestinalis és koponyaüri 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 acitidinnel kezelt betegeknél súlyos túlérzékenységi reakciókról számoltak be. Anafilaxiaszerű reakció esetén az acitidin-kezelést azonnal le kell állítani, és meg kell kezdeni a megfelelő tüneti kezelést.

#### *A bőrt és a bőralatti szöveteket érintő mellékhatások*

A bőrt és a bőralatti szöveteket érintő mellékhatások többsége az injekció beadásának területén jelentkezett. A pivotális vizsgálatok során e mellékhatások egyike sem igényelte az acitidin-kezelés leállítását, illetve az acitidin adagjának 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 bőrkiütés/gyulladás/pruritus, bőrkiütés, erythema és bőrelváltozás) kísérő 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 acitidin forgalomba hozatalát követő alkalmazása kapcsán lágyrészfertőzésekről, köztük cellulitistről és fasciitis necrotisansról számoltak be, amelyek ritka esetekben halálhoz vezetnek. A fertőzőes mellékhatások klinikai kezelését illetően lásd 4.8 pont: Fertőzések.

#### *Gastrointestinalis mellékhatások*

Az acitidin-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 székletlágylító gyógyszerek adásával.

#### *Renalis mellékhatások*

Az acitidinnel kezelt betegek esetében beszámoltak az emelkedett szérum kreatinin-szinttől és haematuriától a renalis tubularis acidosisig, veseelégtelenségig és halálig terjedő veseproblémákról (lásd 4.4 pont).

#### *Hepatitis mellékhatások*

Metasztatikus betegség miatt jelentős tumorterhelés esetén, az acitidin-kezelés során beszámoltak májelégtelenségről, progresszív májkómáról és halálról (lásd 4.4 pont).

#### *Cardialis események*

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

#### *Idősek*

85 éves és idősebb betegek esetében kevés biztonságossági adat áll rendelkezésre az acitidinről (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 hónaptól 18 éves kor alatt) beteget kezeltek Azacitidine betapharm-val 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 Azacitidine betapharm-val 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 (láz, neutropenia), amely az adagolás megszakításához vezetett.

Nem azonosítottak új biztonságossági szignált az Azacitidine betapharm-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 Túlادagolás**

A klinikai vizsgálatok során egy esetben számoltak be az azacitidin túlادagolásáról. Egy betegnél hasmenés, hányinger és hányás lépett fel körülbelül 290 mg/m<sup>2</sup> egyszeri adag intravénás beadását követően, ami az ajánlott kezdő adag csaknem négyszerese.

Túlادagolás esetén a betegnél folyamatosan ellenőrizni kell a megfelelő vérsejtszámokat, és szükség szerint szupportív kezelésben kell részesíteni. Az azacitidin túlادagolásnak 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,

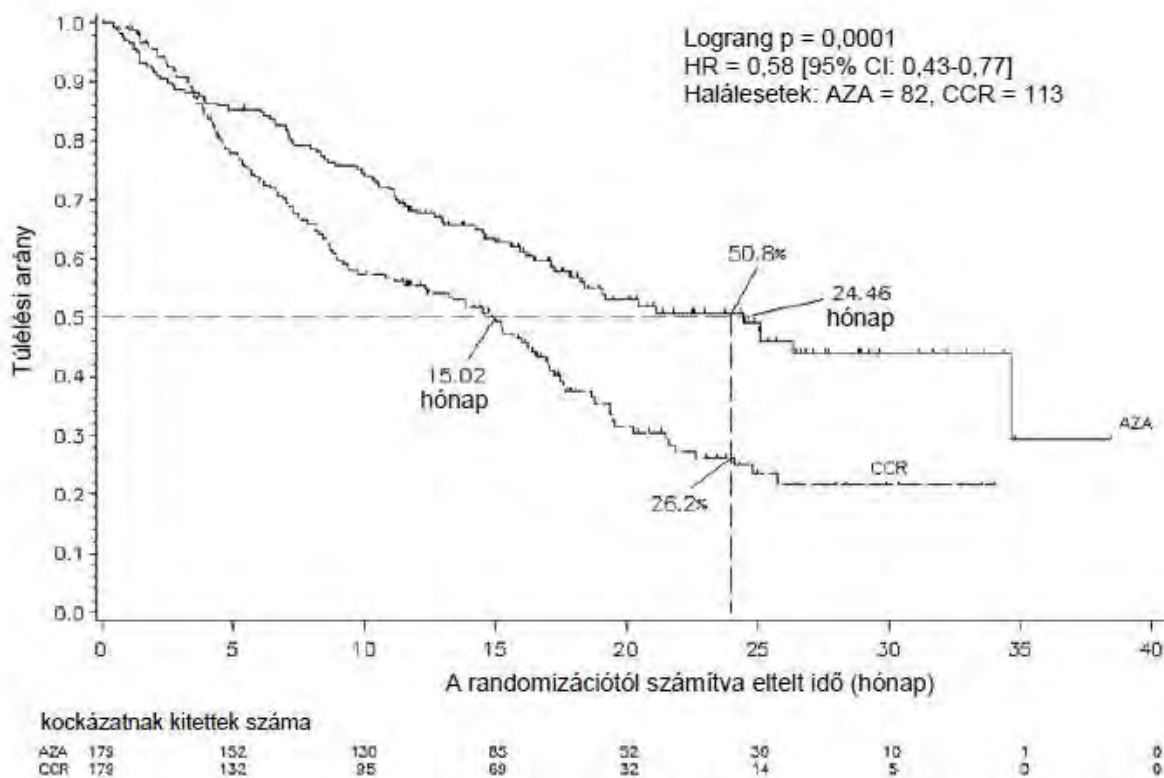
valamint az azacitidin egyéb hatásainak relatív jelentőségét a klinikai kimenetel szempontjából még nem határozták meg.

### Klinikai hatásosság és biztonságosság

#### *Felnőtt populáció (MDS, CMML és AML [20-30%-os csontvelői blasztsejtarány])*

Az azacitidin 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 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 kezelték csoportjába kerültek. A bevonási kritériumok között szerepelt, hogy a betegeknél a Keleti Kooperatív Onkológiai Csoport (*Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG*) szerinti 0 % és 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/m<sup>2</sup>-os adagban 7 napon keresztül kapták, amelyet 21 napos szünet követett (28-napos kezelési ciklus). A ciklusok számának mediánja 9 (tartomány = 1 % és 39), a ciklusok átlagos száma pedig 10,2 volt. A beválogatás szerinti (*intent-to-treat, ITT*) populációban az életkor mediánja 69 év volt (tartomány: 38-88 év).

A 358 beteget magában foglaló ITT-populáció adatainak elemzése során (179 azacitidin és 179 CCR) az azacitidinnel kezelték körében a túlélés medián értéke 24,46 hónap volt szemben a CCR szerint kezelték 15,02 hónapos túlélésével. A különbség 9,4 hónap, a rétegzett lograng p-érték 0,0001. A kezelés hatására vonatkozó relatív házárd (HR) 0,58 volt (95%-os CI: 0,43; 0,77). A két éves túlélési arány az azacitidinnel kezeltéknél 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 = konfidencia-intervallum; HR = relatív hazard (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 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).

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 szembe fordított 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-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-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*

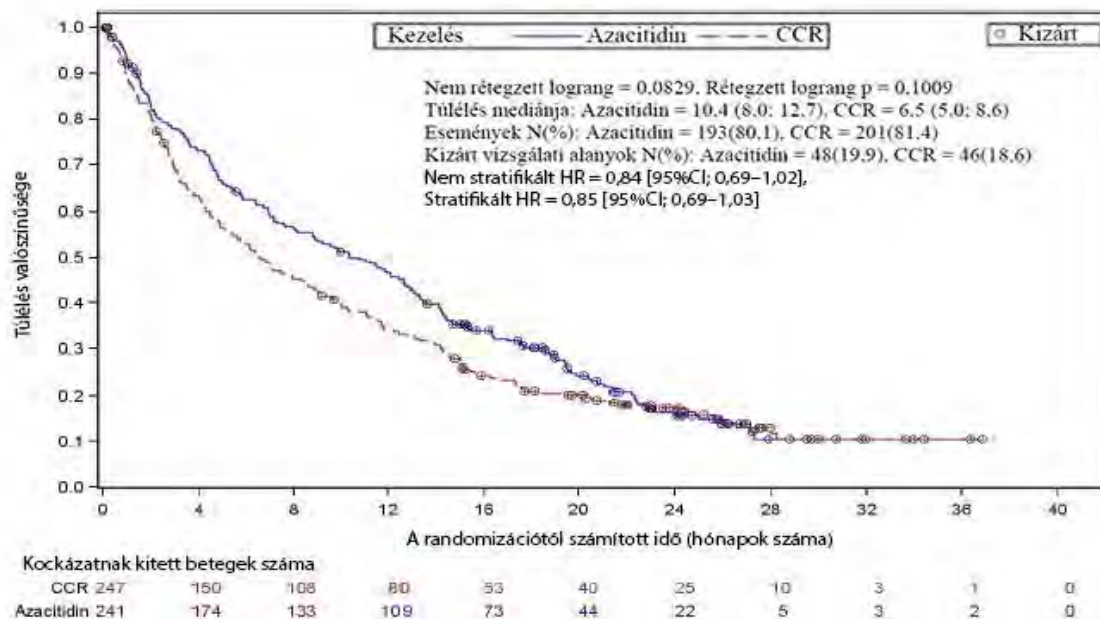
Az alábbiakban bemutatott eredmények az AZA-AML-001 vizsgálat beválogatás szerinti („intent-to-treat”) populációjára vonatkoznak (az engedélyezett javallatot illetően lásd 4.1 pont).

Az azacitidin hatásosságát és biztonságosságát egy nemzetközi, multicentrikus, kontrollált, 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 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 azacitidinnel 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  $75 \text{ mg/m}^2$ -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 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 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 kezelt körében a túlélés medián értéke 10,4 hónap volt szemben a CCR-rel kezelt 6,5 hónapos túlélésével, ami 3,8 hónapos különbséget jelent. A rétegzett log-rang-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 az azacitidinnel kezelt betegeknél 46,5% volt a CCR-ben 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 alcsoportban (életkor [ $< 75$  év és  $\geq 75$  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) az azacitidin 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, myelodysplasia okozta elváltozásokkal járó AML-ben szenvedő betegeknél, a 75 évesnél idősebb 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 időtartamának mediánja 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-hez 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 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 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 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 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 Azacitidine betapharm 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 Azacitidine betapharm 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<sup>2</sup> Azacitidine betapharm-val 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 Azacitidine betapharm -val 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 Azacitidine betapharm javítja-e a túlélési kimenetelt a JMML-betegeknél.

Az AZA-AML-004 vizsgálat egy II. fázisú, multicentrikus, nyílt vizsgálat volt az Azacitidine betapharm 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 beteget (medián életkoruk 6,7 év [2 és 12 év közötti tartomány]; 71,4% fiú) kezeltek intravénásan 100 mg/m<sup>2</sup> Azacitidine betapharm 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 Azacitidine betapharm hatásossága gyermekkori AML esetében nem igazolható.

A biztonságossági információkat lásd a 4.8 pontban.

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

### Felszívódás

75 mg/m<sup>2</sup>-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 ng/ml ± 403 ng/ml-es csúcskoncentrációját. Az azacitidin abszolút biohasznosulása subcutan beadást követően az intravénás alkalmazáshoz képest (75 mg/m<sup>2</sup>-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 és 100 mg/m<sup>2</sup>-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/óra.

### 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 mikromól és 100 mikromól 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 mikromól 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<sup>2</sup> azacitidin 7 napon át, naponta egyszer történő subcutan alkalmazása után nem lép fel akkumuláció. Az azacitidin és/vagy metabolitjai főként a vizelettel választódnak ki. <sup>14</sup>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 betegcsoportok

A májkárosodás (lásd 4.2 pont), a nem, az életkor illetve a rassz azacitidin farmakokinetikájára gyakorolt hatásait szabályos körülmények között 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/m<sup>2</sup> dózisban történő intravénás alkalmazás után az Azacitidine betapharm gyorsan, 0,083 óra alatt elérte a C<sub>max</sub> értéket az MDS- és a JMML-populációban egyaránt. A C<sub>max</sub> mértani középértéke 1797,5 ng/ml volt az MDS- és 1066,3 ng/ml a JMML-betegeknél; az AUC<sub>0-∞</sub> 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 Azacitidine betapharm teljes plazmaexpozíciója magasabb az MDS-alanyoknál; azonban közepes-magas betegek közötti variabilitást észleltek az AUC és a C<sub>max</sub> esetében is.

A t<sub>1/2</sub> 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/m<sup>2</sup> Azacitidine betapharm -t kaptak intravénásan az AZA-2002-BA-002 vizsgálatban. Az Azacitidine betapharm átlagos C<sub>max</sub> és AUC<sub>0-t</sub> értéke hasonló volt a felnőtt, valamint a gyermek- és serdülő korú betegeknek 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/m<sup>2</sup> -es dózisok többszöri ismételt beadása után a C<sub>max</sub> mértani középértéke az 1. ciklus 7. napján 1557 ng/ml, az AUC<sub>0-tau</sub> 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<sub>max</sub> értéket, majd 0,380 óras (mértani középérték) t<sub>1/2</sub> 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/m<sup>2</sup>-es egyszeri adag subcutan alkalmazását követően az átlagos expozíciós értékek (AUC és C<sub>max</sub>) az enyhe fokú vesekárosodásban szenvedőknél 11-21%-kal, a közepes fokú vesekárosodásban szenvedőknél 15-7%-kal, a súlyos vesekárosodásban szenvedőknél pedig 41-66%-kal növekedtek a normál veseműködésű egyénekéhez képest. Az expozíció azonban ugyanabban az általános expozíciós tartományban volt, amelyet a normális veseműködésű egyéneknek megfigyeltek. Az azacitidin a kezdő adag módosítása nélkül adható károsodott veseműködésű betegeknek, feltéve, hogy a betegeknek 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 szabályos körülmények között nem vizsgálták.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Az azacitidin egyaránt indukált génmutációkat és kromoszóma-aberrációkat bakteriális és emlős sejtszrendszerekben *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 főtáls 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 (E 421)

### **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 betapharm-ot 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 és 8 °C közötti) injekcióhoz való vizet használnak. Amennyiben az Azacitidine betapharm-ot hűtött (2 °C és 8 °C közötti) injekcióhoz való vízben oldják fel, a felhasználásra kész feloldott gyógyszer 2 °C és 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 és 8 °C közötti hőmérsékleten nem haladhatja meg a 8 órát, amennyiben nem hűtött injekcióhoz való vízben oldották fel, vagy a 22 órát,

amennyiben hűtött (2 °C és 8 °C közötti) injekcióhoz való vízben oldották fel.

#### 6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

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

#### 6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Brómbutil gumidugóval és lepattintható zárólemezzel lezárt, 100 mg azacitidint tartalmazó, átlátszó üvegből készült (I-es típusú) 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

Az Azacitidine betapharm 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

Az Azacitidine betapharm-ot 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 tűjét keresztül kell szűrni az azacitidin injekciós üveg gumidugóján, 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, tűkében 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 fejfelé 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 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 töltött fecskendő elérje a körülbelül 20 °C – 25 °C-os hőmérsékletet. 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 m<sup>2</sup>-es átlagos testfelületet alapul véve.

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

#### Az alkalmazás módja

A feloldott Azacitidine betapharm készítményt subcutan kell beadni (a tűt 45° és 90° közötti 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.

#### Megsemmisítés

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

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

betapharm Arzneimittel GmbH  
Kobelweg 95  
86156 Augsburg  
Németország

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/19/1416/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

**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

betapharm Arzneimittel GmbH  
Kobelweg 95  
86156 Augsburg  
Németország

## **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 (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat 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 (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 betapharm 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 alkalmazásra.

#### **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**

betapharm Arzneimittel GmbH  
Kobelweg 95  
86156 Augsburg  
Németország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/19/1416/001

**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)**

Azacitidine betapharm 25 mg/ml por szuszpenziós injekcióhoz  
azacitidin  
Bőr alá történő alkalmazásra

**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

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Citotoxikus

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Azacitidine betapharm 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 Önnél 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 az Azacitidine betapharm és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Azacitidine betapharm alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Azacitidine betapharm-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Azacitidine betapharm-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer az Azacitidine betapharm és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

##### **Milyen típusú gyógyszer az Azacitidine betapharm?**

Az Azacitidine betapharm rákellenes szer, amely az „antimetabolitok” nevű gyógyszercsoportba tartozik. Az Azacitidine betapharm az „azacitidin” nevű hatóanyagot tartalmazza.

##### **Milyen betegségek esetén alkalmazható az Azacitidine betapharm?**

Az Azacitidine betapharm olyan felnőtt betegek alábbi betegségeinek kezelésére alkalmazható, akiknél nem lehetséges az őssejt-transzplantáció:

- 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 vörsejtképzés folyamatában.

##### **Hogyan hat az Azacitidine betapharm?**

Az Azacitidine betapharm a ráksejtek szaporodásának gátlásával hat. Az azacitidin beépül a sejtek genetikai anyagába (ribonukleinsav [RNS] és dezoxiribonukleinsav [DNS]). Vélhetően úgy fejti 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 vörsejtek érésével és szaporodásával kapcsolatos problémákat, amelyek a mielodiszpláziás betegségeket okozzák, és elpusztítják a leukémiában jelenlévő rákos sejteket.

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

#### **2. Tudnivalók az Azacitidine betapharm alkalmazása előtt**

### **Ne alkalmazza az Azacitidine betapharm-ot:**

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

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Az Azacitidine betapharm 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.

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

### Vérvizsgálat

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

### **Gyermekek és serdülők**

Az Azacitidine betapharm alkalmazása 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem ajánlott.

### **Egyéb gyógyszerek és az Azacitidine betapharm**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Erre azért van szükség, mert az Azacitidine betapharm befolyásolhatja néhány egyéb gyógyszer hatását. Ezenkívül néhány egyéb gyógyszer befolyásolhatja az Azacitidine betapharm hatását.

### **Terhesség, szoptatás és termékenység**

#### Terhesség

Ne alkalmazza az Azacitidine betapharm-ot, ha terhes, mert az káros lehet a magzat számára.

Az Azacitidine betapharm-kezelés alatt, valamint a kezelés befejezése után legalább 3 hónapig alkalmazzon hatékony fogamzásgátlást.

Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha az Azacitidine betapharm-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 betapharm alkalmazása alatt nem szoptathat. Nem ismert, hogy a gyógyszer kiválasztódik-e az emberi anyatejbe.

#### Termékenység

Az Azacitidine betapharm-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 kezelőorvosával, ha a kezelés megkezdése előtt szeretné a spermiumait eltároltatni.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Ha mellékhatásokat, például fáradtságot tapasztal, ne vezessen gépjárművet és ne használjon szerszámokat, illetve ne kezeljen gépeket.



### 3. Hogyan kell alkalmazni az Azacitidine betapharm-ot?

Mielőtt beadná Önnök az Azacitidine betapharm-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-négyzetméterenként. Az Ön gyógyszeradagját kezelőorvosa fogja meghatározni az Ön általános állapota, testmagassága és testtömege alapján. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja az Ön állapotának alakulását, és szükség esetén változtathat az adagján.
- Az Azacitidine betapharm-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, 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 vérelemezkeszámának 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 vérelemezkeszám (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, vérálfutások, bőrbe történő bevérzés (vérömleny), bőrkiütés, 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.
- Zavartság.
- 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-et érinthet)

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

**Ritka mellékhatások** (1000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)

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

**Nem ismert gyakoriságú mellékhatások** (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, bőrkkiütést, 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 betapharm-ot tárolni?**

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

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 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 az Azacitidine betapharm szuszpenzió elkészítése nem hűtött injekcióhoz való víz felhasználásával történik, akkor a szuszpenziót elkészítése után azonnal hűtőszekrénybe kell tenni (2 °C és 8 °C közötti hőmérsékletre), és legfeljebb 8 órán át hűtőszekrényben eltartható.

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

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

A szuszpenziót ki kell dobni, ha nagyméretű részecskéket tartalmaz.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz az Azacitidine betapharm?**

- 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 (E 421).

### **Milyen az Azacitidine betapharm külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

Az Azacitidine betapharm fehér vagy csaknem fehér por szuszpenziós injekcióhoz, és 100 mg azacitidint tartalmazó, üvegből készült injekciós üvegben kapható. Csomagonként egy injekciós üveget tartalmaz.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó**

betapharm Arzneimittel GmbH  
Kobelweg 95  
86156 Augsburg  
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

#### **België/Belgique/Belgien**

betapharm Arzneimittel GmbH  
Tél/Tel: + 49 821 74881 0  
[info@betapharm.de](mailto:info@betapharm.de)

#### **Lietuva**

betapharm Arzneimittel GmbH  
Tel: + 49 821 74881 0  
[info@betapharm.de](mailto:info@betapharm.de)

#### **България**

betapharm Arzneimittel GmbH  
Тел.: +49 821 74881 0  
[info@betapharm.de](mailto:info@betapharm.de)

#### **Luxembourg/Luxemburg**

betapharm Arzneimittel GmbH  
Tél/Tel: + 49 821 74881 0  
[info@betapharm.de](mailto:info@betapharm.de)

#### **Česká republika**

betapharm Arzneimittel GmbH  
Tel: +49 821 74881 0  
[info@betapharm.de](mailto:info@betapharm.de)

#### **Magyarország**

betapharm Arzneimittel GmbH  
Tel.: + 49 821 74881 0  
[info@betapharm.de](mailto:info@betapharm.de)

#### **Danmark**

betapharm Arzneimittel GmbH  
Tlf: + 49 821 74881 0  
[info@betapharm.de](mailto:info@betapharm.de)

#### **Malta**

betapharm Arzneimittel GmbH  
Tel: + 49 821 74881 0  
[info@betapharm.de](mailto:info@betapharm.de)

**Deutschland**

betapharm Arzneimittel GmbH  
Kobelweg 95  
86156 Augsburg  
Tel: + 49 821 74881 0  
[info@betapharm.de](mailto:info@betapharm.de)

**Eesti**

betapharm Arzneimittel GmbH  
Tel: + 49 821 74881 0  
[info@betapharm.de](mailto:info@betapharm.de)

**Ελλάδα**

betapharm Arzneimittel GmbH  
Τηλ: + 49 821 74881 0  
[info@betapharm.de](mailto:info@betapharm.de)

**España**

Reddy Pharma Iberia S.A.U.  
Avenida Josep Tarradellas nº 38  
E-08029 Barcelona  
Tel: + 34 93 355 49 16  
[spain@drreddys.com](mailto:spain@drreddys.com)

**France**

Reddy Pharma SAS  
9 avenue Edouard Belin  
F-92500 Rueil-Malmaison  
Tél: + 33 1 85 78 17 25  
[bertrandduval@drreddys.com](mailto:bertrandduval@drreddys.com)

**Hrvatska**

betapharm Arzneimittel GmbH  
Tel: + 49 821 74881 0  
[info@betapharm.de](mailto:info@betapharm.de)

**Ireland**

betapharm Arzneimittel GmbH  
Tel: + 49 821 74881 0  
[info@betapharm.de](mailto:info@betapharm.de)

**Ísland**

betapharm Arzneimittel GmbH  
Sími: + 49 821 74881 0  
[info@betapharm.de](mailto:info@betapharm.de)

**Italia**

Dr. Reddy's S.r.l.  
Piazza Santa Maria Beltrade, 1  
I-20123 Milano  
Tel: + 39(0)2 70106808  
[infoitaly@drreddys.com](mailto:infoitaly@drreddys.com)

**Nederland**

betapharm Arzneimittel GmbH  
Tel: + 49 821 74881 0  
[info@betapharm.de](mailto:info@betapharm.de)

**Norge**

betapharm Arzneimittel GmbH  
Tlf: + 49 821 74881 0  
[info@betapharm.de](mailto:info@betapharm.de)

**Österreich**

betapharm Arzneimittel GmbH  
Tel: + 49 821 74881 0  
[info@betapharm.de](mailto:info@betapharm.de)

**Polska**

betapharm Arzneimittel GmbH  
Tel.: + 49 821 74881 0  
[info@betapharm.de](mailto:info@betapharm.de)

**Portugal**

betapharm Arzneimittel GmbH  
Tel: + 49 821 74881 0  
[info@betapharm.de](mailto:info@betapharm.de)

**România**

Dr. Reddy's Laboratories Romania SRL  
Nicolae Caramfil st., No. 71-73, 5<sup>th</sup> floor  
Bucharest 1  
014142-RO  
Tel: + 4021 224 0032  
[office@drreddys.ro](mailto:office@drreddys.ro)

**Slovenija**

betapharm Arzneimittel GmbH  
Tel: + 49 821 74881 0  
[info@betapharm.de](mailto:info@betapharm.de)

**Slovenská republika**

betapharm Arzneimittel GmbH  
Tel: + 49 821 74881 0  
[info@betapharm.de](mailto:info@betapharm.de)

**Suomi/Finland**

betapharm Arzneimittel GmbH  
Puh/Tel: + 49 821 74881 0  
[info@betapharm.de](mailto:info@betapharm.de)

## **Κύπρος**

betapharm Arzneimittel GmbH

Τηλ: + 49 821 74881 0

[info@betapharm.de](mailto:info@betapharm.de)

## **Sverige**

betapharm Arzneimittel GmbH

Tel: + 49 821 74881 0

[info@betapharm.de](mailto:info@betapharm.de)

## **Latvija**

betapharm Arzneimittel GmbH

Tel: + 49 821 74881 0

[info@betapharm.de](mailto:info@betapharm.de)

## **United Kingdom (Northern Ireland)**

Dr. Reddy's Laboratories (UK) Limited

6 Riverview Road, East Riding Of Yorkshire

HU17 0LD Beverley

Tel: + 44(0)1482 389858

[customerseviceuk@drredys.com](mailto:customerseviceuk@drredys.com)

### **A betegtájékoztató 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 betapharm 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

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

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 tűjét keresztül kell szűrni az azacitidin injekciós üveg gumidugóján, 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, fecskendónként 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 és 25 °C közöttinek 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

Az Azacitidine betapharm 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 és 8 °C közötti hőmérsékletre), 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 és 8 °C közötti) injekcióhoz való vizet használtak, akkor a feloldott szuszpenziót feloldás után azonnal hűtőszekrénybe kell tenni (2 °C és 8 °C közötti hőmérsékletre), 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 és 25 °C közötti 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 m<sup>2</sup>-es átlagos testfelületet alapul véve.

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

#### Az alkalmazás módja

Feloldás után a szuszpenziót nem szabad átszűrni.

A feloldott Azacitidine betapharm készítményt subcutan kell beadni (a tűt 45° és 90° közötti 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.

#### Megsemmisítés

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