

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vidaza 25 mg/ml por szuszpenziós injekcióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

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

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por szuszpenziós injekcióhoz.

Fehér liofilizált por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Vidaza 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 blasztsejtaránnyal járó AML.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Vidaza-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-m² subcutan injekcióban 7 napon keresztül naponta adva, amelyet 21 napos szünet követ (28 napos kezelési ciklus).

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

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

Laboratóriumi vizsgálatok

A kezelés és az egyes kezelési ciklusok megkezdése előtt el kell végezni a májfunkciós vizsgálatokat, meg kell határozni a szérumbikarbonát-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 vérszám \geq nadír érték + $0,5 \times$ [(kiindulási érték – nadír érték)]).

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

Amennyiben a kezelést követően hematológiai toxicitás jelentkezik, akkor a Vidaza-kezelés következő ciklusát el kell halasztani addig, amíg a vérlemezkeszám és a teljes neutrofilszám helyre nem áll.

Amennyiben a sejtszámok helyreállása 14 napon belül megtörténik, nincs szükség az adag módosítására. Ha azonban a 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 érték		Az adag 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 a Vidaza-kezelést követően az FVS-, az ANC- vagy a vérlemezkeszám csökkenése a kezelés előtti érték $\leq 50\%$ -a, vagy nagyobb mint 50% , de bármely sejtvonalnál javul a differenciálódás, akkor a következő ciklus elhalasztására, és az adag módosítására sincs szükség.

Amennyiben az FVS-, az ANC- vagy a vérlemezkeszám csökkenése a kezelés előtti értékhez képest 50% -nál nagyobb mértékű, és nem javul a sejtvonalak differenciálódása, akkor a Vidaza-terápia következő ciklusát el kell halasztani addig, amíg a vérlemezkeszám és a teljes neutrofilszám megfelelő mértékben meg nem emelkedik. Amennyiben a 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 következő ciklusban, amennyiben a helyreállás nem következik be 14 napon belül (%)	
	Helyreállás* ≤ 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 szérumbikarbonát-szint ismeretlen okból 20 mmol/l alá csökken, akkor a következő ciklus során az adagot 50%-kal csökkenteni kell. Amennyiben a szérum kreatininszint vagy a vér karbamid 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. A Vidaza alkalmazása ellenjavallt előrehaladott rosszindulatú májtumorban szenvedő betegeknél (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

A Vidaza biztonságosságát és hatásosságát 0 és betöltött 18. életév közötti gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Az elkészített Vidaza-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 betegeknél és az orvosoknak figyelniük kell a vérzésre utaló jeleket és tüneteket is.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegekkel szabályos klinikai vizsgálatokat nem végeztek. Kiterjedt metasztatikus tumorban szenvedő betegeknél az azacitidin-kezelés során progresszív

májkomáról és halálról számoltak be, különösen olyan betegeknél, akiknél a szérumalbumin 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 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

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

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.

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 citokróom 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 mellékhatásokat 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-ben, CMML-ben és AML-ben (20-30%-os csontvelői blasztsejtarány) szenvedő felnőtt populáció
A betegek 97%-ánál jelentkeztek a Vidaza-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 blaszsejtarányjal járó AML-ben 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).

A 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-ben vagy AML-ben szenvedő, azacitidinnel kezelt betegeknél jelentett gyógyszer mellékhatások (klinikai vizsgálatok és a forgalomba hozatal utáni alkalmazás)

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	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*
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	lázás neutropenia*, neutropenia, leukopenia, thrombocytopenia, anaemia	pancytopenia*, csontvelő elégtelenség			
Immunrendszeri betegségek és tünetek			túlérzékenységi reakciók		

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	anorexia, étvágytalanság, hypokalemia	dehydratio		tumorlízis-szindróma	
Pszichiátriai kórképek	insomnia	zavart állapot, szorongás			
Idegrendszeri betegségek és tünetek	szédülés, fejfájás	koponyaúri vérzés*, syncope, somnolentia, letargia			
Szembetegségek és szemészeti tünetek		szemvérzés, conjunctivalis vérzés			
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		pericardialis fluidum	pericarditis		
Érbetegségek és tünetek		hypotensio*, hypertensio, orthostaticus hypotensio, haematoma			
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	dyspnoe, epistaxis	pleuralis folyadékgyülem, terhelésre jelentkező dyspnoe, pharyngolaryngealis fájdalom		interstitialis tüdőbetegség	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hasmenés, hányás, székrekedés, hányinger, hasi fájdalom (beletartozik a gyomortáji fájdalom és a hasi diszkomfort)	gastrointestinalis vérzés* (beletartozik a szájüregi vérzés), aranyeres vérzés, stomatitis, ínyvérzés, emésztési zavar			
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			májelégtelenség*, progresszív májkóma		
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	petechiák, pruritus (beletartozik a generalizált pruritus), bőrkiütés, ecchymosis	purpura, alopecia, urticaria, erythema, maculás bőrkiütések	akut lázas neutrophil dermatosis, pyoderma gangrenosum		
A csont-és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	ízületi fájdalom, musculoskeletalis fájdalom (beletartozik a hátfájás, a csontfájdalom és a végtagfájdalom)	izomgörcsök, izomfájdalom			
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		veseelégtelenség*, haematuria, emelkedett szérum kreatinin-szint	renalis tubularis acidosis		

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	láz*, fáradtság, gyengeség, mellkasi fájdalom, az injekció beadásának helyén: erythema, fájdalom, reakció (közelebbről nem meghatározott)	az injekció beadásának helyén jelentkező véraláfutások, haematoma, induráció, bőrkütiés, pruritus, gyulladás, elszíneződés, csomó és vérzés (az injekció beadásának helyén), rossz közérzet, hidegrázás, a kanül bevezetésének helyén fellépő vérzés		az injekció beadásának helyén fellépő nekrosis (az injekció beadásának helyén)	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	testtömegcsökkenés				

* = ritkán halálos kimenetelű eseteket jelentettek

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

Azacitidinnel 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 azacitidin-kezelést azonnal le kell állítani, és meg kell kezdeni a megfelelő tüneti kezelést.

A bőrt és a bőr alatti szöveteket érintő mellékhatások

A bőrt és a bőr alatti szöveteket érintő mellékhatások többsége az injekció beadásának területén jelentkezett. A pivotális vizsgálatok során e mellékhatások egyike sem igényelte az azacitidin-kezelés leállítását, illetve az azacitidin 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 bőrkütiés/gyulladás/pruritus, bőrkütiés, 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 azacitidin 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 azacitidin-kezelés kapcsán a leggyakrabban jelentett gastrointestinalis mellékhatások közé tartozott a székrekedés, a hasmenés, a hányinger és a hányás. A mellékhatásokat tünetileg kezelték: a hányingert és a hányást antiemetikumokkal, a hasmenést obstipánsokkal, míg a székrekedést laxatívumok és/vagy székletlágyító gyógyszerek adásával.

Renalis mellékhatások

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

Hepaticus mellékhatások

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

Cardialis események

Egy 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, azacitidinnel kezelt betegeknél (lásd 4.4 pont).

Idősek

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

Gyermekek és serdülők

Az AZA-JMML-001 vizsgálatban 28 gyermek- és serdülő korú (1 hónapostól 18 éves kor alatt) beteget kezeltek Vidaza-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 Vidaza-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 a Vidaza-kezelésben részesült, korlátozott számú gyermek- és serdülő korú betegnél a klinikai vizsgálat ideje alatt. Az általános biztonságossági profil konzisztens volt a felnőtt populációban tapasztalttal.

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/m² 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.

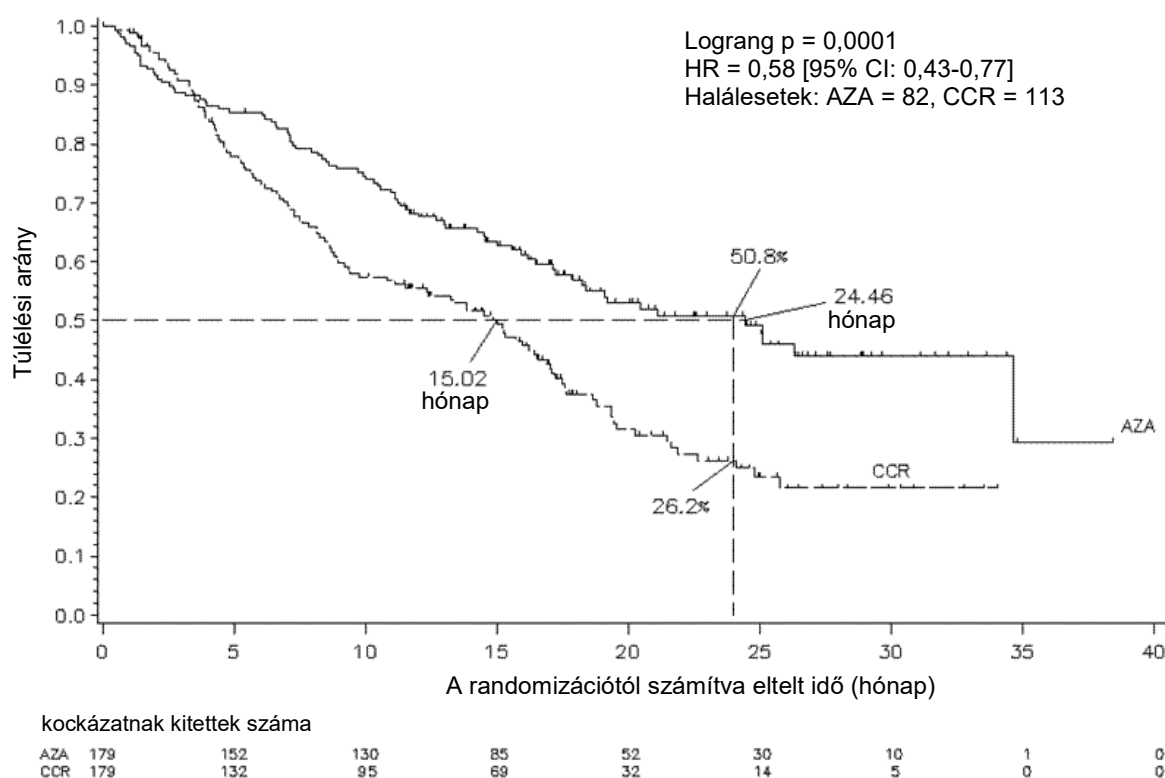
Klinikai hatásosság és biztonságosság

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

A Vidaza hatásosságát és biztonságosságát egy nemzetközi, multicentrikus, kontrollos, nyílt elrendezésű, randomizált, párhuzamos csoportú, III. fázisú összehasonlító vizsgálat (AZA PH GL 2003 CL 001) során mérték fel olyan felnőtt betegeken, akik a következő betegségekben szenvedtek: a Nemzetközi Prognosztikai Pontozási Rendszer (*International Prognostic Scoring System, IPSS*) szerinti közepes-2 és nagy kockázatú MDS, refrakter anaemia blaszt túlsúllyal (RAEB), refrakter anaemia transzformációban lévő blaszt túlsúllyal (RAEB-T) és módosult krónikus myelomonocytás leukaemia (mCMML) a francia-amerikai-brit (*French American British, FAB*) osztályozás szerint. A RAEB-T betegeket (21-30% blaszt) a WHO aktuális osztályozási rendszere szerint jelenleg akut myeloid leukaemiás betegeknél (AML) tekintik. A legjobb tüneti kezeléssel (best supportive care, BSC) együtt alkalmazott Vidaza-kezelést (n = 179) hasonlították össze a hagyományos kezelési 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 a Vidaza-val kezelték csoportjába kerültek. A bevonási kritériumok között szerepelt, hogy a betegeknél a Keleti Kooperatív Onkológiai Csoport (*Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG*) szerinti 0–2-es performance státusszal kellett rendelkezniük. A szekunder MDS-ben szenvedőket

kizárták a vizsgálatból. A vizsgálat elsődleges végpontja a teljes túlélés volt. A betegek a Vidaza-t subcutan injekció formájában napi 75 mg/m²-es adagban 7 napon keresztül kapták, amelyet 21 napos szünet követett (28-napos kezelési ciklus). A ciklusok számának mediánja 9 (tartomány = 1-39), a ciklusok átlagos száma pedig 10,2 volt. A 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) a Vidaza-val 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 kétéves 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 házárd (*hazard ratio*)

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

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

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

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

A Vidaza-kezelés során a cytopeniák és az azokhoz társuló tünetek mérséklődését is tapasztalták. A Vidaza-kezelés eredményeként kevesebb vörösvértest- és vérlemezke-transzfúzióra volt szükség. Az

azacitidin-csoport kezdetben vörösvértest-transzfúziót igénylő 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-transzfúziótól 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 válaszoknak az IRC és a vizsgáló orvos általi értékelésében jelentkező különbségek a Nemzetközi Munkacsoport (*International Working Group, IWG*) által felállított kritériumokból adódnak, amelyek a perifériás vérsejtszámok javulását és ezen javulás legalább 56 napon át tartó fennmaradását követelik meg. A túlélés szempontjából azoknál a betegeknél is igazolták a kezeléssel szemben az előnyt, akiknél nem lehetett teljes/részleges terápiás választ elérni az azacitidin-kezelést követően. Az IRC által meghatározott hematológiai javulást (nagyértékű vagy kismértékű) az azacitidin-kezelésben részesülő betegek 49%-ánál lehetett elérni, szemben az egyesített CCR-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-ben szenvedő felnőtt populáció

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

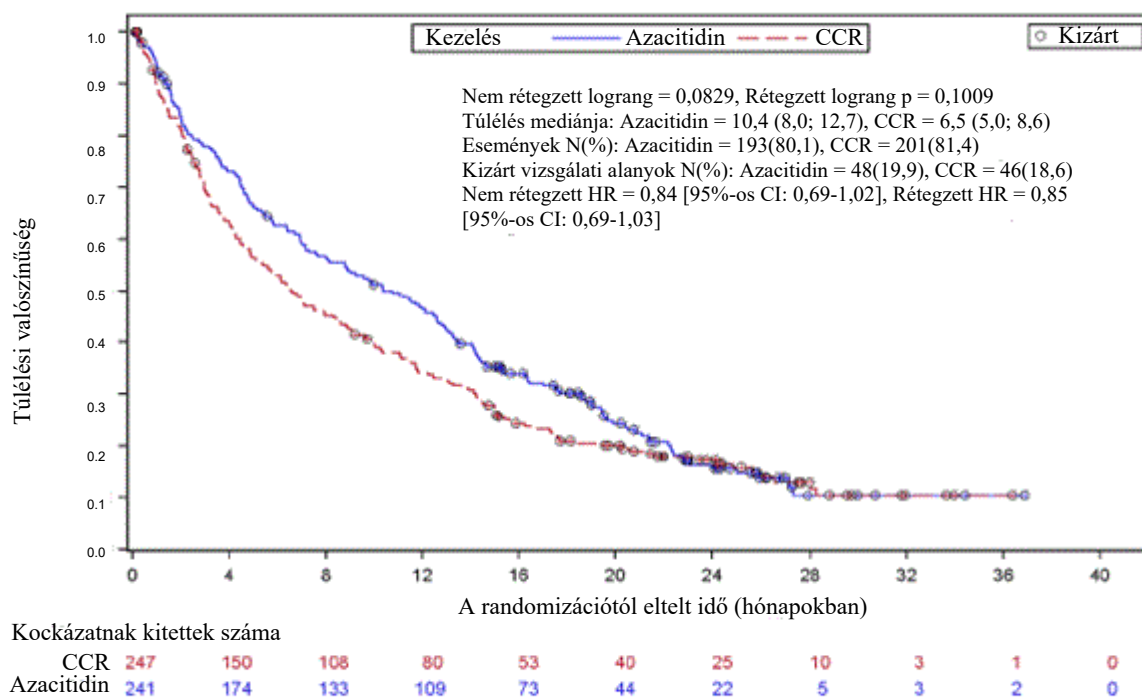
A Vidaza hatásosságát és biztonságosságát egy nemzetközi, multicentrikus, kontrolllos, nyílt elrendezésű, párhuzamos csoportos III. fázisú vizsgálat során értékelték, melybe 65 éves és idősebb, a WHO osztályozása szerint 30%-ot meghaladó csontvelői blasztsejtarányú járó, újonnan diagnosztizált *de novo*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

A Vidaza-t subcutan injekció formájában, napi 75 mg/m²-es adagban, 7 napon keresztül adták, amit 21 napos szünet követett (28 napos kezelési ciklus). A ciklusok számának mediánja a Vidaza-val kezelt betegeknél 6 (tartomány: 1-28); az önmagában alkalmazott BSC-vel kezelt betegeknél 3 (tartomány: 1-20), a kis dózisu citarabinnal kezelt betegeknél 4 (tartomány: 1-25), a standard intenzív kemoterápiával kezelt betegeknél pedig 2 volt (tartomány: 1-3, indukciós ciklus, valamint 1 vagy 2 konszolidációs ciklus).

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

terápia okozta myeloid neoplasmák és 2,9%-ukat visszatérő genetikai eltérésekkel járó AML kategóriába.

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



Az előre meghatározott kiindulási prognosztikai faktorokra korrigált Cox PH-modell által a Vidaza-ra definiált relatív hazard 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, a Vidaza-val kezelt betegeknek hosszabb volt a túlélés, mint az önmagukban alkalmazott CCR-kezelési lehetőségek, vagyis az önmagában alkalmazott BSC és a kis dózisu 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 ≥ 75 év], nem, rassz, ECOG teljesítmény státusz [0 vagy 1 és 2], kiindulási citogenetikai kockázat [közepes vagy rossz prognózis], földrajzi régió, az AML WHO szerinti osztályozásának megfelelő besorolása [beleértve a myelodysplasia okozta elváltozásokkal járó AML-t is], kiindulási fehérvérsejtszám [$\leq 5 \times 10^9/l$ és $> 5 \times 10^9/l$], a kiindulási csontvelői blasztarány [$\leq 50\%$ és $> 50\%$], valamint a kórtörténetben szereplő MDS) a Vidaza javára mutatkozott tendenciózus előny a teljes túlélés tekintetében. A teljes túlélésre vonatkozó relatív hazard statisztikai szignifikanciát ért el néhány előre meghatározott alcsoportban, köztük a nagy citogenetikai kockázatú betegeknek, myelodysplasia okozta elváltozásokkal járó AML-ben szenvedő betegeknek, a 75 évesnél idősebb betegeknek, a nőbetegeknek, valamint a fehérbőrű betegeknek.

A hematológiai és citogenetikai válaszokat a vizsgáló és az IRC értékelték, hasonló eredményekkel. Az

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

A Vidaza-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 a jelentési időszakban.

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

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

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

Gyermekek és serdülők

Az AZA-JMML-001 vizsgálat egy II. fázisú, nemzetközi, multicentrikus, nyílt vizsgálat volt a Vidaza 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 a Vidaza hatásának felmérése volt a 3. ciklus 28. napján tapasztalt válaszarányra.

A betegeket (MDS: $n = 10$; JMML: $n = 18$; 3 hónapos – 15 éves kor; 71% fiú) intravénásan 75 mg/m^2 Vidaza-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 jegyezték 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 alanynál teljes klinikai válasz és 6 alanynál részleges klinikai válasz). A Vidaza-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 Vidaza javítja-e a túlélési kimenetelt a JMML-betegeknél.

Az AZA-AML-004 vizsgálat egy II. fázisú, multicentrikus, nyílt vizsgálat volt a Vidaza 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) kezelték intravénásan 100 mg/m^2 Vidaza 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 a Vidaza hatásossága gyermekkori AML esetében nem igazolható.

A biztonságossági információkat lásd a 4.8 pontban.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

75 mg/m^2 -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 $750 \pm 403 \text{ ng/ml}$ -es csúcskoncentrációját. Az azacitidin abszolút biohasznosulása subcutan beadást követően az intravénás alkalmazáshoz képest (75 mg/m^2 -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 $25\text{--}100 \text{ mg/m}^2$ -es dózistartományon belül megközelítőleg arányos volt.

Eloszlás

Intravénás beadást követően az átlagos eloszlási térfogat $76 \pm 26 \text{ l}$ volt, a szisztémás clearance pedig $147 \pm 47 \text{ l/óra}$.

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 kultúrán végeztek – azt mutatja, hogy $1,0 \mu\text{M}$ és $100 \mu\text{M}$ 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 $100 \mu\text{M}$ azacitidin nem okozott gátlást. Ezért a klinikai körülmények között elérhető koncentrációk mellett nem valószínű, hogy az azacitidin a CYP enzim indukcióját vagy gátlását okozná.

Elimináció

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

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

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

Az AZA-JMML-001 vizsgálat farmakokinetikai adatait összevonták és összehasonlították 6 felnőtt MDS-alanytól származó farmakokinetikai adatokkal, akik 75 mg/m^2 Vidaza-t kaptak intravénásan az AZA-2002-BA-002 vizsgálatban. A Vidaza átlagos C_{\max} és AUC_{0-t} értéke hasonló volt a felnőtt, valamint a gyermek- és serdülő korú betegeknél az intravénás alkalmazást követően (sorrendben 2750 ng/ml vs. 2841 ng/ml és $1025 \text{ ng}\times\text{óra/ml}$ és $882,1 \text{ ng}\times\text{óra/ml}$).

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^2 -es dózisok többszöri ismételt beadása után a C_{\max} mértani középértéke az 1. ciklus 7. napján 1557 ng/ml , az $\text{AUC}_{0-\tau}$ értéke pedig $899,6 \text{ ng}\times\text{óra/ml}$ volt, a vizsgálati alanyok közötti nagyfokú variabilitással (CV%: 201,6%, illetve 87,8%). Az azacitidin gyorsan, 0,090 órával (medián idő) az intravénás beadás után elérte a C_{\max} értéket, majd 0,380 órás (mértani középérték) $t_{1/2}$ idővel csökkent. A clearance és az eloszlási térfogat mértani középértéke $127,2 \text{ l/h}$, illetve $70,2 \text{ l}$ 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^2 -es egyszeri adag subcutan alkalmazását követően az átlagos expozíciós értékek (AUC és C_{\max}) az enyhe fokú vesekárosodásban szenvedőknél 11–21%-kal, a közepes fokú vesekárosodásban szenvedőknél 15–27%-kal, a súlyos

vesekárosodásban szenvedőknél pedig 41–66%-kal növekedtek a normál veseműködésű egyénekéhez képest. Az expozíció azonban ugyanabban az általános expozíciós tartományban volt, amelyet a normál veseműködésű egyéneknek megfigyeltek. Az azacitidin a kezdő adag módosítása nélkül adható károsodott veseműködésű betegeknek, feltéve, hogy a betegeknél ellenőrzik a toxicitást, mivel az azacitidin és/vagy metabolitjai elsősorban a vesén keresztül választódnak ki.

Farmakogenomika

Az ismert citidin-deamináz-polimorfizmusok hatását az azacitidin metabolizmusára szabályos körülmények között nem vizsgálták.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az azacitidin egyaránt indukált génmutációkat és kromoszóma-aberrációkat bakteriális és emlős sejtrendszerben *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 foetalis rendellenességek közé az alábbiak tartoztak: központi idegrendszeri rendellenességek (exencephalia/encephalocoele), 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 nőstényeknél a terhességek kisebb gyakoriságát, a kóros embriók számának növekedését és az embriók fokozott gyakorisággal történő elvesztését idézte elő (lásd 4.4 pont).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mannit (E421)

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Port tartalmazó bontatlan injekciós üveg:

4 év

Elkészítés után:

Amennyiben a Vidaza-t nem hűtőszekrényben tárolt injekcióhoz való vízzel készítik el, a

felhasználásra kész feloldott gyógyszer kémiai és fizikai stabilitása 25 °C-on 45 percig, míg 2 °C - 8 °C hőmérsékleten 8 óráig igazolt.

Az elkészített gyógyszer tárolási ideje növelhető 2 °C - 8 °C-on tárolt injekcióhoz való vízzel történő elkészítéssel. Amennyiben a Vidaza-t hűtőszekrényben (2 °C -8 °C-on) tárolt injekcióhoz való vízzel készítik el, a felhasználásra kész gyógyszer kémiai és fizikai stabilitása 2 °C-8 °C hőmérsékleten 22 óráig igazolt.

Mikrobiológiai szempontból a szuszpendált készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználásig az eltartási idő és a tárolási körülmények megválasztása a felhasználó felelőssége, amely általános esetben 2 °C -8 °C hőmérsékleten tárolva nem haladhatja meg a 8 órát, amennyiben nem hűtőszekrényben tárolt injekcióhoz való vízzel történt az elkészítés, illetve a 22 órát, amennyiben hűtőszekrényben (2 °C -8 °C-on) tárolt injekcióhoz való vízzel történt az elkészítés.

6.4 Különleges tárolási előírások

Bontatlan injekciós üveg

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Elkészített szuszpenzió

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

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Butil elasztomer dugóval és alumínium kupakkal lezárt és polipropilén műanyag védőlappal ellátott, 100 mg azacitidint tartalmazó színtelen, I-es típusú üvegből készült injekciós üveg. Kiszerelés: 1 db injekciós üveg.

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

Ajánlások a biztonságos kezelésre vonatkozóan

A Vidaza citotoxikus gyógyszer, és – a potenciálisan toxikus egyéb vegyületekhez hasonlóan – az azacitidin szuszpenziók kezelése és elkészítése során körültekintően kell eljárni. A daganatellenes gyógyszerek kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó eljárások alkalmazandók. Amennyiben az elkészített azacitidin szuszpenzió bőrrel érintkezik, szappannal és vízzel azonnal alaposan le kell mosni. Ha a gyógyszer nyálkahártyára kerül, vízzel alaposan le kell mosni.

A szuszpendálás folyamata

A Vidaza-t injekcióhoz való vízben kell szuszpendálni. Az elkészített gyógyszer felhasználhatósági időtartama növelhető, amennyiben a szuszpendáláshoz hűtőszekrényben (2 °C -8 °C-on) tárolt injekcióhoz való vizet használnak. Az elkészített gyógyszer tárolására vonatkozó információk az alábbiakban kerülnek részletezésre.

1. A következő eszközöket kell előkészíteni:
Az azacitidint tartalmazó injekciós üveg(ek); injekcióhoz való vizet tartalmazó injekciós üveg(ek); nem steril gumikesztyű; alkoholos törlők; túvel ellátott 5 ml-es injekciós fecskendő(k).
2. 4 ml injekcióhoz való vizet kell felszívni a fecskendőbe, ügyelve a fecskendőben rekedt összes levegő eltávolításra.
3. A 4 ml injekcióhoz való vizet tartalmazó fecskendő tujét át kell szűrni az azacitidint tartalmazó injekciós üveg gumidugóján keresztül, majd be kell fecskendezni az injekcióhoz való vizet az injekciós üvegbe.
4. A fecskendő és a tű eltávolítása után erőteljesen össze kell rázni az injekciós üveget, amíg homogén zavaros szuszpenzió nem képződik. Az elkészített szuszpenzió 25 mg azacitidint (100 mg/4 ml) tartalmaz milliliterenként. Az elkészített gyógyszer egy homogén, zavaros

szuszpenzió, amely nem tartalmaz aggregátumokat. A szuszpenziót meg kell semmisíteni, ha nagyméretű részecskéket vagy aggregátumokat tartalmaz. Elkészítés után a szuszpenziót nem szabad átszűrni, mert a szűrés eltávolíthatja a hatóanyagot. Figyelembe kell venni, hogy néhány adapterben, tűskében és zárt rendszerben szűrők találhatóak, ezért ilyen rendszerek nem alkalmazhatók az elkészített gyógyszer beadásához.

5. A gumidugó tetejét 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. Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók elkerülése érdekében a tűt nem szabad légteleníteni az injekció beadása előtt.
7. Ha több mint 1 injekciós üveg szükséges, meg kell ismételni a szuszpenzió elkészítésének valamennyi fenti lépését. A több mint 1 injekciós üveget igénylő adagokat egyenlő adagokra kell osztani, például 150 mg-os adag = 6 ml, 2 fecskendő, fecskendőként 3-3 ml. Mivel a szuszpenzió egy kis mennyisége az injekciós üvegben és a tűben rekedhet, előfordulhat, hogy a szuszpenzió teljes mennyiségét nem lehet felszívni az injekciós üvegből.
8. Az adagolófecskendő tartalmát közvetlenül beadás előtt reszuszpendálni kell. A beadás előtt legfeljebb 30 percig hagyni kell, hogy a szuszpenzióval feltöltött fecskendő körülbelül 20°C -25°C hőmérsékletűre melegedjen. Ha 30 percnél hosszabb idő telt el, akkor a szuszpenziót a megfelelő módon meg kell semmisíteni, és új adagot kell készíteni. A reszuszpendáláshoz erőteljesen görgesse a fecskendőt a két tenyere között, amíg homogén, zavaros szuszpenziót nem kap. A szuszpenziót meg kell semmisíteni, ha nagyméretű részecskéket vagy aggregátumokat tartalmaz.

Az elkészített gyógyszer tárolása

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

Az egyéni adag kiszámítása

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

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

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

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

Az alkalmazás módja

Az elkészített Vidaza injekciót subcutan kell beadni (a tűt 45–90°-os szögben beszűrve) 25-gauge méretű tű használatával a felkarba, a combba vagy a hasba.

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

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

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/488/001

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

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

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

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

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

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

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

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

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 FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

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

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

• Kockázatkezelési terv

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali 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 kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Vidaza 25 mg/ml por szuszpenziós injekcióhoz
azacitidin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Mannitot is tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por szuszpenziós injekcióhoz.
1 injekciós üveg – 100 mg

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

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

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL 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 FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/488/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

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

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

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

100 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Vidaza 25 mg/ml por szuszpenziós injekcióhoz azacitidin

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

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

A betegájékoztató tartalma:

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

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

Milyen típusú gyógyszer a Vidaza?

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

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Vidaza?

A Vidaza olyan felnőtt betegek alábbi betegségeinek kezelésére alkalmazható, 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 vérsejtképzés folyamatában.

Hogyan hat a Vidaza?

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

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

2. Tudnivalók a Vidaza alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Vidaza-t:

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

- ha szoptat.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

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

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

Vérvizsgálat

A Vidaza-val 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

A Vidaza alkalmazása 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem ajánlott.

Egyéb gyógyszerek és a Vidaza

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Erre azért van szükség, mert a Vidaza befolyásolhatja más gyógyszerek hatását, illetve egyes gyógyszerek befolyásolhatják a Vidaza hatását.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Terhesség

Ne alkalmazza a Vidaza-t, ha terhes, mert az káros lehet a magzat számára.

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

Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha a Vidaza-kezelés ideje alatt teherbe esik.

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

Szoptatás

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

Termékenység

A Vidaza-kezelés időtartama alatt a férfiaknak tartózkodniuk kell 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 a Vidaza-t?

A Vidaza beadása előtt kezelőorvosa a hányinger és hányás megelőzése érdekében a kezelési ciklusok kezdetén egy másik gyógyszert is adni fog Önnek.

- A készítmény ajánlott adagja 75 mg testfelület-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.

- A Vidaza-t 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 a gondozását végző egészségügyi szakember a bőr alá adott (szubkután) injekció formájában fogja beadni Önnek. A gyógyszer beadható 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 tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következő mellékhatások bármelyikét észleli:

- **Álmoság, reszketés, sárgaság, haspuffadás és véraláfutások gyakoribb megjelenése a bőrön.** 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 fáradtság 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 a gyomorban vagy a belekben kialakuló vérzés következményeként jelentkező véres széklet, vagy például a koponyán belül fellépő vérzés. Ezek a vér alacsony vértrombolin-számának tünetei lehetnek.
- **Légzési nehézség, az ajkak megduzzadása, viszketés vagy bőrkiütés.** Ezek allergiás reakció (túlérzékenység) tünetei lehetnek.

További mellékhatások:

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

- Csökkent vörösvértestszám (vérszegénység). Fáradtnak érezheti magát és sápadt lehet.
- Csökkent fehérvérsejtszám. Ezt láz kísérheti. Fokozott hajlama lehet a fertőzésekre is.
- Alacsony vértrombolin-szám (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.
- Bőrkiütés.
- Vörös vagy lila foltok a bőr alatt.
- Hasi fájdalom.
- Viszketés.
- Láz.
- Orr- és torokfájás.
- Szédülés.

- Fejfájás.
- Álmatlanság (inszomnia).
- Orrvérzés (episztaxis).
- Izomfájdalom.
- Gyengeség (aszténia).
- Testtömegcsökkenés.
- Alacsony káliumszint a vérben.

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)

- Koponyaúri 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.
- Herpeszvírus-fertőzés.
- Ínyvérzés, gyomor- vagy bélvérzés, aranyér miatt kialakuló végbéltájéki vérzés (hemorroidális vérzés), vérzés a szemben, bőr alatti vérzés vagy a bőr szövetei közötti vérzés (vérömleny).
- Véres vizelet.
- Fekélyek a szájüregben, illetve a nyelven.
- Elváltozások a bőrön az injekció beadásának helyén, például duzzanat, kemény csomó, véraláfutás, bőrbé 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 hipotenzió), ami álló vagy ülő testhelyzetbe történő mozgás közben szédüléshez vezet.
- 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).
- Szívurokgyulladás (perikarditisz).

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

- Száraz köhögés.
- Az ujjvégek duzzanata fájdalom nélkül (dobverőujj).
- Tumorlízis szindróma – az anyagcserét érintő szövődmények, amelyek a rák kezelése során, és néha akár kezelés nélkül is jelentkezhetnek. Ezeket a szövődményeket 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).

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 a Vidaza-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

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

A gyógyszert tartalmazó bontatlan injekciós üveg nem igényel különleges tárolást.

Azonnali felhasználás esetén:

Elkészítés után a szuszpenziót 45 percen belül be kell adni.

Későbbi felhasználás esetén:

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

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

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

A szuszpenziót meg kell semmisíteni, ha nagyméretű részecskéket tartalmaz.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Vidaza?

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

Milyen a Vidaza külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

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

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

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

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Ajánlások a biztonságos kezelésre vonatkozóan

A Vidaza citotoxikus gyógyszer, és – a potenciálisan toxikus egyéb vegyületekhez hasonlóan – az azacitidin szuszpenziók kezelése és elkészítése során körültekintően kell eljárni. A daganatellenes gyógyszerek kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó eljárások alkalmazandók. Amennyiben az elkészített azacitidin szuszpenzió bőrrel érintkezik, szappannal és vízzel azonnal alaposan le kell mosni. Ha a gyógyszer nyálkahártyára kerül, vízzel alaposan le kell mosni.

Inkompatibilitások

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

A szuszpendálás folyamata

A Vidaza-t injekcióhoz való vízben kell szuszpendálni. Az elkészített gyógyszer felhasználhatósági időtartama növelhető, amennyiben a szuszpendáláshoz hűtőszekrényben (2 °C -8 °C-on) tárolt injekcióhoz való vizet használnak. Az elkészített gyógyszer tárolására vonatkozó információk az alábbiakban kerülnek részletezésre.

1. A következő eszközöket kell előkészíteni:
Azacitidint tartalmazó injekciós üveg(ek); injekcióhoz való vizet tartalmazó injekciós üveg(ek); nem steril gumikesztyű; alkoholos törlők; túvel ellátott 5 ml-es injekciós fecskendő(k).
2. 4 ml injekcióhoz való vizet kell felszívni a fecskendőbe, ügyelve a fecskendőben rekedt összes levegő eltávolításra.
3. A 4 ml injekcióhoz való vizet tartalmazó fecskendő tűjét át kell szűrni az azacitidint tartalmazó injekciós üveg gumidugóján keresztül, majd be kell fecskendezni az injekcióhoz való vizet az injekciós üvegbe.
4. A fecskendő és a tű eltávolítása után erőteljesen össze kell rázni az injekciós üveget, amíg homogén zavaros szuszpenzió nem képződik. Az elkészített szuszpenzió 25 mg azacitidint (100 mg/4 ml) tartalmaz milliliterenként. Az elkészített gyógyszer egy homogén, zavaros szuszpenzió, amely nem tartalmaz aggregátumokat. A szuszpenziót meg kell semmisíteni, ha nagyméretű részecskéket vagy aggregátumokat tartalmaz. Elkészítés után a szuszpenziót nem szabad átszűrni, mert a szűrés eltávolíthatja a hatóanyagot. Figyelembe kell venni, hogy néhány adapterben, tűskében és zárt rendszerben szűrők találhatóak, ezért ilyen rendszerek nem alkalmazhatók az elkészített gyógyszer beadásához.
5. A gumidugó tetejét meg kell tisztítani, és egy túvel 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. Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók elkerülése érdekében a tűt nem szabad légteleníteni az injekció beadása előtt.
7. Ha több mint 1 injekciós üveg szükséges, meg kell ismételni a szuszpenzió elkészítésének valamennyi fenti lépését. A több mint 1 injekciós üveget igénylő adagokat egyenlő adagokra kell osztani, például 150 mg-os adag = 6 ml, 2 fecskendő, fecskendőnként 3-3 ml. Mivel a szuszpenzió egy kis mennyisége az injekciós üvegben és a tűben rekedhet, előfordulhat, hogy a szuszpenzió teljes mennyiségét nem lehet felszívni az injekciós üvegből.
8. Az adagolófecskendő tartalmát közvetlenül beadás előtt reszuszpéndálni kell. A szuszpenzió hőmérsékletének a beadás időpontjában körülbelül 20 °C – 25 °C-osnak kell lennie. A reszuszpéndáláshoz erőteljesen görgesse a fecskendőt a két tenyere között, amíg homogén, zavaros szuszpenziót nem kap. A szuszpenziót meg kell semmisíteni, ha nagyméretű részecskéket vagy aggregátumokat tartalmaz.

Az elkészített gyógyszer tárolása

Azonnali felhasználás esetén

A Vidaza szuszpenzió beadás előtt közvetlenül elkészíthető, és az elkészített szuszpenziót 45 percen belül be kell adni. Ha a beadásig eltelt idő meghaladja a 45 percet, az elkészített szuszpenziót a megfelelő módon meg kell semmisíteni, és új adagot kell készíteni.

Későbbi felhasználás esetén

Amennyiben a szuszpenzió elkészítése nem hűtőszekrényben tárolt injekcióhoz való víz felhasználásával történik, akkor a szuszpenziót elkészítés után azonnal hűtőszekrénybe kell tenni (2 °C – 8 °C), és legfeljebb 8 órán át hűtőszekrényben tárolható. Ha a beadásig eltelt idő meghaladja a 8 órát, a szuszpenziót a megfelelő módon meg kell semmisíteni, és új adagot kell készíteni.

Amennyiben a szuszpenzió elkészítése hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C-on) tárolt injekcióhoz való víz felhasználásával történik, akkor szuszpenziót elkészítése után azonnal hűtőszekrénybe kell tenni (2 °C–8 °C), és legfeljebb 22 órán át hűtőszekrényben tárolható. Ha a beadásig eltelt idő meghaladja a

22 órát, a szuszpenziót a megfelelő módon meg kell semmisíteni és új adagot kell készíteni.

A beadás előtt az elkészített szuszpenziót tartalmazó fecskendőt legfeljebb 30 percig hagyni kell, hogy elérje a 20 °C -25 °C-os hőmérsékletet. Ha az eltelt idő meghaladja a 30 percet, akkor a szuszpenziót a megfelelő módon meg kell semmisíteni, és új adagot kell készíteni.

Az egyéni adag kiszámítása

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

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

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

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

Az alkalmazás módja

Elkészítés után a szuszpenziót nem szabad átszűrni.

Az elkészített Vidaza injekciót subcutan kell beadni (a tűt 45-90°-os szögben beszúrva) 25 gauge méretű tű használatával a felkarba, a combba vagy a hasba.

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

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

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