

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Vidaza 25 mg/ml prášok na injekčnú suspenziu

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg azacitidínu. Po rekonštitúcii obsahuje každý ml suspenzie 25 mg azacitidínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčnú suspenziu.

Biely lyofilizovaný prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Vidaza je indikovaná na liečbu dospelých pacientov, ktorí nie sú spôsobilí na transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek (*haematopoetic stem cell transplantation*, HSCT):

- so stredne-2 a vysokorizikovým myelodysplastickým syndrómom (MDS) podľa medzinárodného prognostického hodnotiaceho systému (*International Prognostic Scoring System*, IPSS),
- s chronickou myelomonocytovou leukémiou (CMML) s 10-29 % blastov v kostnej dreni bez myeloproliferatívnej poruchy,
- s akútnou myeloblastovou leukémiou (AML) s 20-30 % blastov a viacrodovou dyspláziou podľa klasifikácie Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO),
- s AML s > 30 % blastov v kostnej dreni podľa klasifikácie WHO.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Vidazou má začať a sledovať lekár skúsený v oblasti používania chemoterapeutík. Pacientom sa majú pred liečbou podať antiemetiká proti nevoľnosti a vracaniu.

Dávkovanie

Odporúčaná úvodná dávka pre prvý liečebný cyklus je u všetkých pacientov bez ohľadu na začiatkové hematologické laboratórne hodnoty 75 mg/m² povrchu tela a podáva sa denne subkutánnou injekciou po dobu 7 dní, po ktorých nasleduje 21-dňová prestávka (28-dňový liečebný cyklus).

Odporúča sa liečiť pacientov minimálne počas 6 cyklov. Liečba má pokračovať dovtedy, kým je pre pacienta prospešná, alebo do progresie ochorenia.

U pacientov sa má sledovať hematologická odpoveď/toxicita a renálne toxicity (pozri časť 4.4). Je možné, že v súlade s nižšie uvedenými informáciami bude potrebné odložiť nasledujúci cyklus na neskôr alebo znížiť dávku.

Laboratórne testy

Pred začatím liečby a pred každým liečebným cyklom je potrebné stanoviť hodnoty pečenných testov, kreatinínu v sére a bikarbonátu v sére. Pred začatím liečby a v prípade potreby (minimálne však pred každým liečebným cyklom) sa má stanoviť kompletný krvný obraz s cieľom sledovania odpovede a toxicity.

Úprava dávky z dôvodu hematologickej toxicity

Hematologická toxicita je definovaná ako najnižší počet krvných buniek dosiahnutý v danom cykle (nadir), ak je počet trombocytov $\leq 50,0 \times 10^9/l$ a/alebo absolútny počet neutrofilov (*absolute neutrophil count*, ANC) $\leq 1 \times 10^9/l$.

Obnovenie je definované ako nárast v bunkovej línii (bunkových líniiach), v ktorej (v ktorých) bola pozorovaná hematologická toxicita, na hodnotu nadir plus najmenej polovica rozdielu medzi začiatočným počtom a počtom nadir (t. j. počet krvných buniek pri obnovení \geq počet nadir + $(0,5 \times [\text{začiatočný počet} - \text{počet nadir}])$).

Pacienti bez znížených začiatočných počtov krvných buniek (t. j. počet leukocytov (white blood cells, WBC) $\geq 3,0 \times 10^9/l$ a ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a počet trombocytov $\geq 75,0 \times 10^9/l$) pred prvou liečbou

Ak sa po liečbe Vidazou zistí hematologická toxicita, má sa ďalší cyklus liečby odložiť dovtedy, kým sa neobnoví počet trombocytov a ANC. Ak sa obnovenie dosiahne do 14 dní, nevyžaduje sa žiadna úprava dávky. Ak sa však obnovenie nedosiahne do 14 dní, dávka sa má znížiť podľa nasledujúcej tabuľky. Po úprave dávky sa má trvanie cyklu vrátiť späť na 28 dní.

Počty nadir		% dávky v nasledujúcom cykle, ak sa obnovenie* nedosiahne do 14 dní
ANC ($\times 10^9/l$)	Trombocyty ($\times 10^9/l$)	
$\leq 1,0$	$\leq 50,0$	50 %
$> 1,0$	$> 50,0$	100 %

*Obnovenie = počty krvných buniek \geq počet nadir + $(0,5 \times [\text{začiatočný počet} - \text{počet nadir}])$

Pacienti so zníženými začiatočnými počtami krvných buniek (t. j. počet leukocytov $< 3,0 \times 10^9/l$ alebo ANC $< 1,5 \times 10^9/l$ alebo počet trombocytov $< 75,0 \times 10^9/l$) pred prvou liečbou

Ak je pokles počtu leukocytov, ANC alebo počtu trombocytov po liečbe Vidazou v porovnaní s hodnotou pred liečbou ≤ 50 % alebo vyšší ako 50 % so súčasným zlepšením diferenciácie ktorejkoľvek bunkovej línie, nemá sa ďalší cyklus oneskoriť a dávka sa nemusí upraviť.

Ak počet leukocytov, ANC alebo trombocytov klesol o viac ako 50 % v porovnaní s hodnotou pred liečbou a nedôjde k zlepšeniu diferenciácie bunkových línii, má sa ďalší cyklus liečby Vidazou odložiť dovtedy, kým sa neobnoví počet trombocytov a ANC. Ak sa obnovenie dosiahne do 14 dní, nevyžaduje sa žiadna úprava dávky. Ak sa však obnovenie nedosiahne do 14 dní, má sa stanoviť celularita kostnej drene. Ak je hodnota celularity kostnej drene > 50 %, dávka sa nemusí upraviť. Ak je hodnota celularity kostnej drene ≤ 50 %, má sa liečba odložiť a dávka znížiť podľa nasledujúcej tabuľky:

Celularita kostnej drene	% dávky v nasledujúcom cykle, ak sa obnovenie nedosiahne do 14 dní	
	Obnovenie* ≤ 21 dní	Obnovenie* > 21 dní
15 – 50 %	100 %	50 %
< 15 %	100 %	33 %

*Obnovenie = počty krvných buniek \geq počet nadir + $(0,5 \times [\text{začiatočný počet} - \text{počet nadir}])$

Po úprave dávky sa má trvanie cyklu vrátiť späť na 28 dní.

Osobitné populácie

Starší pacienti

U starších pacientov sa neodporúčajú žiadne špecifické úpravy dávky. Keďže u starších pacientov je vyššia pravdepodobnosť zníženej funkcie obličiek, môže byť vhodné sledovať ich funkciu.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Azacidín môže byť podávaný pacientom s poruchou funkcie obličiek bez úpravy úvodnej dávky (pozri časť 5.2). Ak sa vyskytne nevysvetliteľný pokles bikarbonátu v sére na menej ako 20 mmol/l, dávka sa má v nasledujúcom cykle znížiť o 50 %. Ak sa vyskytne nevysvetliteľný vzostup kreatinínu alebo močovínového dusíka v krvi (*blood urea nitrogen*, BUN) na úroveň ≥ 2 -násobne vyššiu, ako sú začiatkové hodnoty a nad horný limit normálnej hodnoty (*upper limit of normal*, ULN), ďalší cyklus sa má odložiť dovtedy, kým sa hodnoty nevrátia na normálnu alebo začiatkovú úroveň a v nasledujúcom liečebnom cykle sa má znížiť dávka o 50 % (pozri časť 4.4).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene neboli vykonané žiadne oficiálne štúdie (pozri časť 4.4). Pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene sa majú pozorne sledovať na výskyt nežiaducich účinkov. U pacientov s poruchou funkcie pečene pred začatím liečby sa neodporúča žiadna špecifická úprava úvodnej dávky a následné úpravy dávky majú vychádzať z hematologických laboratórnych hodnôt. Vidaza je kontraindikovaná u pacientov s malígnymi pečeňovými nádormi v pokročilom štádiu (pozri časti 4.3 a 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Vidazy u detí vo veku 0-17 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Rekonštituovaná Vidaza sa má podávať subkutánnou injekciou do ramena, stehna alebo brucha. Miesta injekčnej aplikácie sa majú meniť. Nové injekcie sa majú aplikovať najmenej 2,5 cm od predchádzajúceho miesta vpichu a nikdy nie do oblastí, v ktorých je miesto vpichu bolestivé, s podliatinami, začervenané alebo stvrdnuté.

Po rekonštitúcii sa suspenzia nemá filtrovať. Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Malígne pečeňové nádory v pokročilom štádiu (pozri časť 4.4).

Dojčenie (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hematologická toxicita

Liečba azacidínom je spojená s anémiou, neutropéniou a trombocytopéniou, najmä počas prvých 2 cyklov (pozri časť 4.8). V prípade potreby (avšak aspoň pred každým liečebným cyklom) sa má stanoviť kompletný krvný obraz s cieľom sledovania odpovede a toxicity. Po podaní odporúčanej dávky v prvom cykle sa má dávka na základe hodnoty nadír a hematologickej odpovede pre následné cykly znížiť alebo jej podanie odložiť na neskôr (pozri časť 4.2). Pacienti majú byť poučení, aby ihneď hlásili prípady horúčky. Pacienti a lekári majú sledovať známky a príznaky krvácania.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene neboli vykonané žiadne oficiálne štúdie. U pacientov s rozsiahlou nádorovou záťažou z dôvodu metastatického ochorenia bola hlásená progresívna pečeňová kóma a úmrtie počas liečby azacidínom, a to najmä u pacientov so začiatkovými hodnotami albumínu v sére < 30 g/l. Azacidín je kontraindikovaný u pacientov s malígnymi pečeňovými nádormi v pokročilom štádiu (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie obličiek

Obličkové abnormality počínajúc od zvýšených hodnôt kreatinínu v sére až po zlyhanie obličiek a úmrtie boli pozorované u pacientov intravenózne liečených azacitidínom v kombinácii s inými chemoterapeutikami. Okrem toho sa u 5 pacientov s chronickou myeloidnou leukémiou (CML), ktorí boli liečení azacitidínom a etopozidom, vyvinula renálna tubulárna acidóza, definovaná ako pokles hladiny bikarbonátu v sére na < 20 mmol/l spojený s alkalickým močom a hypokaliémiou (draslík v sére < 3 mmol/l). Ak sa vyskytne nevysvetliteľný pokles bikarbonátu v sére (< 20 mmol/l) alebo vzostup sérového kreatinínu alebo BUN, dávka sa má znížiť alebo jej podanie odložiť na neskôr (pozri časť 4.2).

Pacientom sa má odporučiť, aby okamžite hlásili oligúriu a anúriu poskytovateľovi zdravotnej starostlivosti.

Hoci neboli zaznamenané žiadne klinicky významné rozdiely vo frekvencii nežiaducich reakcií medzi pacientmi s normálnou funkciou obličiek v porovnaní s pacientmi s poruchou funkcie obličiek, pacienti s poruchou funkcie obličiek sa majú dôkladne sledovať na toxicitu, pretože azacitidín a/alebo jeho metabolity sa primárne vylučujú obličkami (pozri časť 4.2).

Laboratórne testy

Pred začatím liečby a pred každým liečebným cyklom je potrebné stanoviť hodnoty pečeňových testov, kreatinínu v sére a bikarbonátu v sére. Pred začatím liečby a v prípade potreby (minimálne však pred každým liečebným cyklom) sa má stanoviť kompletný krvný obraz s cieľom sledovania odpovede a toxicity, pozri tiež časť 4.8.

Ochorenie srdca a pľúc

Pacienti s anamnézou závažného kongestívneho zlyhania srdca, klinicky nestabilného ochorenia srdca alebo pľúc boli vylúčení z pivotných registračných štúdií (AZA PH GL 2003 CL 001 a AZA-AML-001), a preto nebola u týchto pacientov stanovená bezpečnosť a účinnosť azacitidínu. Posledné údaje z klinického skúšania u pacientov so známou anamnézou kardiovaskulárneho alebo pľúcneho ochorenia preukázali významné zvýšenie výskytu srdcových príhod v súvislosti s azacitidínom (pozri časť 4.8). Preto sa odporúča opatrnosť pri predpisovaní azacitidínu týmto pacientom. Pred liečbou a počas liečby je potrebné zvážiť kardiopulmonálne vyšetrenie.

Nekrotizujúca fasciitída

U pacientov liečených Vidazou bola hlásená nekrotizujúca fasciitída, vrátane fatálnych prípadov. U pacientov, u ktorých sa rozvíja nekrotizujúca fasciitída, sa má liečba Vidazou ukončiť a má sa okamžite začať s vhodnou liečbou.

Syndróm z rozpadu nádoru

Pacienti vykazujúci pred liečbou vysokú nádorovú záťaž sú ohrození syndrómom z rozpadu nádoru. Títo pacienti sa majú dôkladne sledovať a majú byť vykonané vhodné preventívne opatrenia.

4.5 Liekové a iné interakcie

Na základe údajov *in vitro* sa metabolizmus azacitidínu nezdá byť sprostredkovaný izoenzymami cytochrómu P450 (CYP), UDP-glukuronosyltransferázami (UGT), sulfotransferázami (SULT) ani glutationtransferázami (GST). Interakcie súvisiace s týmito metabolickými enzýmami *in vivo* sú preto považované za nepravdepodobné.

Klinicky významné inhibičné alebo indukčné účinky azacitidínu na enzýmy cytochrómu P450 sú nepravdepodobné (pozri časť 5.2).

Neuskutočnili sa žiadne formálne klinické štúdie liekových interakcií s azacitidínom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy, ktoré môžu otehotnieť/Antikoncepcia u mužov a žien

Ženy, ktoré môžu otehotnieť a muži majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby a 3 mesiace po liečbe.

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití azacitidínu u gravidných žien. Štúdie u myši preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Na základe výsledkov zo štúdií na zvieratách a mechanizmu jeho účinku sa azacitidín nemá používať počas gravidity, najmä počas prvého trimestra, pokiaľ jeho použitie nie je jednoznačne nevyhnutné. Prínos liečby sa má individuálne zvážiť vzhľadom na možné riziko pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa azacitidín/metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Z dôvodu potenciálne závažných nežiaducich reakcií u dojčeného dieťaťa, je dojčenie počas liečby azacitidínom kontraindikované.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o vplyve azacitidínu na plodnosť u ľudí. U zvierat boli pri použití azacitidínu dokumentované nežiaduce reakcie na plodnosť samcov (pozri časť 5.3). Mužom sa má odporučiť, aby sa vyvarovali splodeniu dieťaťa počas liečby, pričom musia v priebehu liečby a ešte 3 mesiace po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu. Pred začatím liečby sa má mužom odporučiť, aby navštívili poradňu ohľadne uchovania spermií.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Azacitidín má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri používaní azacitidínu sa zaznamenala únava. Preto sa pri vedení alebo obsluhovaní strojov odporúča opatrnosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Dospelá populácia s MDS, CMML a AML (20-30 % blastov v kostnej dreni)

Nežiaduce reakcie považované za možno alebo pravdepodobne súvisiace s podávaním Vidazy sa vyskytli u 97 % pacientov.

Najčastejšie závažné nežiaduce reakcie pozorované v rámci pivotnej štúdie (AZA PH GL 2003 CL 001), ktoré boli tiež pozorované v podporných štúdiách (CALGB 9221 a CALGB 8921), zahŕňali febrilnú neutropéniu (8,0 %) a anémiu (2,3 %). Ďalšie závažné nežiaduce reakcie z týchto 3 štúdií zahŕňali infekcie, ako je neutropenická sepsa (0,8 %) a zápal pľúc (2,5 %) (niektoré prípady s fatálnym výsledkom), trombocytopenia (3,5 %), reakcie precitlivenosti (0,25 %) a prípady krvácania (napr. mozgové krvácanie [0,5 %], gastrointestinálne krvácanie [0,8 %] a intrakraniálne krvácanie [0,5 %]).

Najčastejšie uvádzané nežiaduce reakcie počas liečby azacitidínom boli hematologické reakcie (71,4 %) vrátane trombocytopenie, neutropénie a leukopénie (zvyčajne 3.-4. stupňa), gastrointestinálne reakcie (60,6 %) vrátane nevoľnosti, vracania (zvyčajne 1.-2. stupňa) alebo reakcie v mieste vpichu (77,1 %, zvyčajne 1.-2. stupňa).

Dospelá populácia vo veku 65 rokov alebo starší s AML s > 30 % blastov v kostnej dreni

Najčastejšie závažné nežiaduce reakcie ($\geq 10\%$) pozorované z AZA-AML-001 v rámci skupiny s azacitidínom zahŕňali febrilnú neutropéniu (25,0 %), zápal pľúc (20,3 %) a pyrexiu (10,6 %). Iné menej často hlásené závažné nežiaduce reakcie v skupine s azacitidínom zahŕňali sepsu (5,1 %), anémiu (4,2 %), neutropenickú sepsu (3,0 %), infekciu močových ciest (3,0 %), trombocytopeniu (2,5 %), neutropéniu (2,1 %), celulitídu (flegmónu) (2,1 %), závrat (2,1 %) a dýšpnoe (2,1 %).

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie ($\geq 30\%$) počas liečby azacitidínom boli gastrointestinálne príhody vrátane zápchy (41,9 %), nevoľnosti (39,8 %) a hnačky (36,9 %), (zvyčajne 1.-2. stupňa),

celkové poruchy a reakcie v mieste podania vrátane pyrexie (37,7 %; zvyčajne 1.-2.stupňa) a hematologické príhody vrátane febrilnej neutropénie (32,2 %) a neutropénie (30,1 %), (zvyčajne 3.-4. stupňa).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Nižšie uvedená tabuľka 1 obsahuje nežiaduce reakcie súvisiace s liečbou azacitidínom získané z hlavných klinických štúdií s MDS a AML a zo sledovania po uvedení lieku na trh.

Frekvencie výskytu sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Nežiaduce reakcie sú uvedené v tabuľke nižšie podľa najvyššej frekvencie pozorovanej v akejkoľvek z hlavných klinických štúdií.

**Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov s MDS alebo AML liečených azacitidínom
(klinické štúdie a informácie po uvedení lieku na trh)**

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy	zápal pľúc* (vrátane bakteriálneho, vírusového a plesňového), nazofaryngitída	sepsa* (vrátane bakteriálnej, vírusovej a plesňovej), neutropenická sepsa*, infekcia dýchacích ciest (vrátane horných dýchacích ciest a bronchitídy), infekcia močových ciest, celulitída (flegmóna), divertikulitída, orálna plesňová infekcia, sinusitída, faryngitída, rinitída, herpes simplex, kožná infekcia			nekrotizujúca fasciitída*
Poruchy krvi a lymfatického systému	febrilná neutropénia*, neutropénia, leukopénia, trombocytopenia, anémia	pancytopenia*, zlyhanie kostnej drene			
Poruchy imunitného systému			reakcie z precitlivenosti		
Poruchy metabolizmu a výživy	anorexia, znížená chuť do jedla, hypokaliémia	dehydratácia		syndróm z rozpadu nádoru	
Psychické poruchy	Nespavosť	zmätenosť, úzkosť			
Poruchy nervového systému	závrat, bolesť hlavy	intrakraniálne krvácanie*, synkopa, somnolencia, letargia			
Poruchy oka		krvácanie do oka, krvácanie do spojiviek			
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		perikardiálny výpotok	perikarditída		
Poruchy ciev		hypotenzia*, hypertenzia, ortostatická hypotenzia, hematóm			
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	dyspnoe, epistaxa	pleurálny výpotok, námahové dyspnoe, faryngolaryngeálna bolesť		intersticiálne ochorenie pľúc	

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka, vracanie, zápcha, nevoľnosť, bolesť brucha (vrátane bolestí hornej časti brucha a abdominálneho dyskomfortu)	gastrointestinálne krvácanie* (vrátane krvácania z úst), krvácanie z hemoroidov, stomatitída, krvácanie ďasien, dyspepsia			
Poruchy pečene a žlčových ciest			zlyhanie pečene*, progresívna hepatálna kóma		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	petechie, svrbenie (vrátane generalizovaného), vyrážky, ekchymóza	purpura, alopecia, urtikária, erytém, makulárne vyrážky	akútne febrilná neutrofilná dermatóza, pyoderma gangrenosum		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	artralgia, muskuloskeletálna bolesť (vrátane chrbta, kostí a bolestí končatín)	svalové spazmy, myalgia			
Poruchy obličiek a močových ciest		renálne zlyhanie*, hematúria, zvýšená hladina sérového kreatinínu	renálna tubulárna acidóza		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	pyrexia*, únava, asténia, bolesť na hrudi, erytém v mieste vpichu injekcie, bolesť v mieste vpichu injekcie, reakcia v mieste vpichu injekcie (nešpecifikovaná)	podliatiny, hematóm, stvrdnutie, vyrážky, svrbenie, zápal, zmena sfarbenia pokožky, uzlíky a krvácanie (v mieste vpichu injekcie), nevoľnosť, zimnica, krvácanie v mieste zavedenia katétra		nekróza v mieste injekcie (v mieste vpichu)	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	pokles telesnej hmotnosti				

*= zriedkavo sa zaznamenali fatálne prípady

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Hematologické nežiaduce reakcie

Najčastejšie pozorované ($\geq 10\%$) hematologické nežiaduce reakcie súvisiace s liečbou azacitidínom zahŕňajú anémiu, trombocytopéniu, neutropéniu, febrilnú neutropéniu a leukopéniu, zvyčajne 3. alebo 4. stupňa. V priebehu prvých 2 cyklov existuje vyššie riziko výskytu týchto reakcií, potom sa u pacientov tieto reakcie vyskytujú s menšou frekvenciou a obnovuje sa hematologická funkcia. Väčšina hematologických nežiaducich reakcií bola kontrolovaná bežným sledovaním kompletného krvného obrazu a oneskorením podania azacitidínu v ďalšom cykle, profylaktickými antibiotikami a/alebo podľa potreby podpornou liečbou neutropéniou rastovým faktorom (napr. G-CSF) a anémiou alebo trombocytopéniou transfúziami.

Infekcie

Myelosupresia môže viesť k neutropénii a zvýšenému riziku infekcie. U pacientov dostávajúcich azacitidín boli hlásené závažné nežiaduce reakcie ako sú sepsa, vrátane neutropenickej sepsy, a zápal

pľúc, pričom niektoré mali fatálny výsledok. Infekcie možno kontrolovať použitím liekov proti infekcii a podpornou liečbou neutropéniou rastovým faktorom (napríklad G-CSF).

Krvácanie

U pacientov dostávajúcich azacitidín sa môže vyskytnúť krvácanie. Boli hlásené závažné nežiaduce reakcie ako napríklad gastrointestinálne krvácanie a intrakraniálne krvácanie. U pacientov sa majú sledovať známky a príznaky krvácania, a to najmä u pacientov s existujúcou alebo s liečbou súvisiacou trombocytopéniou.

Precitlivenosť

U pacientov dostávajúcich azacitidín boli hlásené závažné reakcie z precitlivenosti. V prípade reakcie podobnej anafylaktickému šoku sa má liečba azacitidínom ihneď ukončiť a má sa začať vhodná symptomatická liečba.

Nežiaduce reakcie kože a podkožného tkaniva

Väčšina nežiaducich reakcií kože a podkožného tkaniva súvisela s miestom vpichu injekcie. Žiadna z uvedených nežiaducich reakcií nevedla k prerušeniu podávania azacitidínu, ani k zníženiu dávky azacitidínu počas pivotných štúdií. Väčšina nežiaducich reakcií sa vyskytla počas prvých 2 cyklov a v následných cykloch sa ich počet znižoval. Subkutánne nežiaduce reakcie, ako napríklad vyrážky, zápal a svrbenie v mieste vpichu injekcie, vyrážky, erytém a kožné lézie, môžu vyžadovať súbežnú liečbu napríklad antihistaminikami, kortikosteroidmi a nesteroidnými protizápalovými liekmi (*non-steroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID). Tieto kožné reakcie sa musia odlišiť od infekcií mäkkých tkanív, ktoré sa niekedy objavujú v mieste vpichu injekcie. Po uvedení lieku na trh boli pri liečbe azacitidínom hlásené infekcie mäkkých tkanív, vrátane infekčnej celulitídy (flegmóny), ktoré v zriedkavých prípadoch viedli k smrti. Pre postup pri liečbe infekčných nežiaducich reakcií pozri časť 4.8 Infekcie.

Gastrointestinálne nežiaduce reakcie

Najčastejšie hlásené nežiaduce gastrointestinálne reakcie súvisiace s liečbou azacitidínom zahŕňali zápchu, hnačku, nevoľnosť a vracanie. Tieto nežiaduce reakcie boli liečené symptomaticky antiemetikami v prípade nevoľnosti a vracania, prípravkami proti hnačke v prípade hnačky a laxatívami a/alebo prípravkami na zmäkčenie stolice v prípade zápchy.

Renálne nežiaduce reakcie

U pacientov liečených azacitidínom sa zaznamenali renálne abnormality v rozsahu od zvýšenej hladiny kreatinínu v sére a hematúrie po renálnu tubulárnu acidózu, renálne zlyhanie a úmrtie (pozri časť 4.4).

Hepatálne nežiaduce reakcie

U pacientov s výraznou nádorovou záťažou z dôvodu metastázujúceho ochorenia sa počas liečby azacitidínom zaznamenalo zlyhanie pečene, progresívna hepatálna kóma a úmrtie (pozri časť 4.4).

Srdcové príhody

Údaje z klinického skúšania, ktoré povolilo zaradenie pacientov so známou anamnézou kardiovaskulárneho alebo pľúcneho ochorenia, preukázali štatisticky významné zvýšenie srdcových príhod u pacientov s novodiagnostikovanou AML liečenou azacitidínom (pozri časť 4.4).

Staršia populácia

K dispozícii je obmedzené množstvo informácií o bezpečnosti použitia azacitidínu u pacientov ≥ 85 rokov (so 14 [5,9 %] pacientmi ≥ 85 rokov v štúdií AZA-AML-001).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Počas klinických štúdií sa vyskytol jeden prípad predávkovania azacitidínom. U tohto pacienta sa vyskytla hnačka, nevoľnosť a vracanie po podaní jednej intravenózne dávky približne 290 mg/m², čo je takmer 4-násobok odporúčanej úvodnej dávky.

V prípade predávkovania sa má u pacienta sledovať krvný obraz a podľa potreby sa mu má podať podporná liečba. Nie je známa žiadna špecifická protilátka na predávkovanie azacitidínom.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastické látky, analógy pyrimidínu; ATC kód: L01BC07

Mechanizmus účinku

U azacitidínu sa predpokladá, že vykazuje svoje antineoplastické účinky pomocou viacerých mechanizmov vrátane cytotoxicity pôsobiacej na abnormálne hematopoetické bunky v kostnej dreni a hypometylácie DNA. Cytotoxické účinky azacitidínu môžu byť výsledkom viacerých mechanizmov vrátane inhibície syntézy DNA, RNA a proteínov, inkorporácie do RNA a DNA a aktivácie dráh vedúcich k poškodeniu DNA. Neproliferujúce bunky sú relatívne necitlivé na azacitidín. Inkorporácia azacitidínu do DNA má za následok inaktiváciu DNA metyltransferáz, čo vedie k hypometylácii DNA. Hypometylácia DNA u aberantne metylovaných génov zapojených do regulácie normálneho bunkového cyklu, diferenciácie a dráh bunkovej smrti, môže spôsobiť opätovnú exprimáciu týchto génov a obnovenie funkcií potláčajúcich tvorbu nádorov v nádorových bunkách. Relatívny význam hypometylácie DNA v porovnaní s cytotoxicitou alebo inými účinkami azacitidínu na klinické výsledky nebola stanovená.

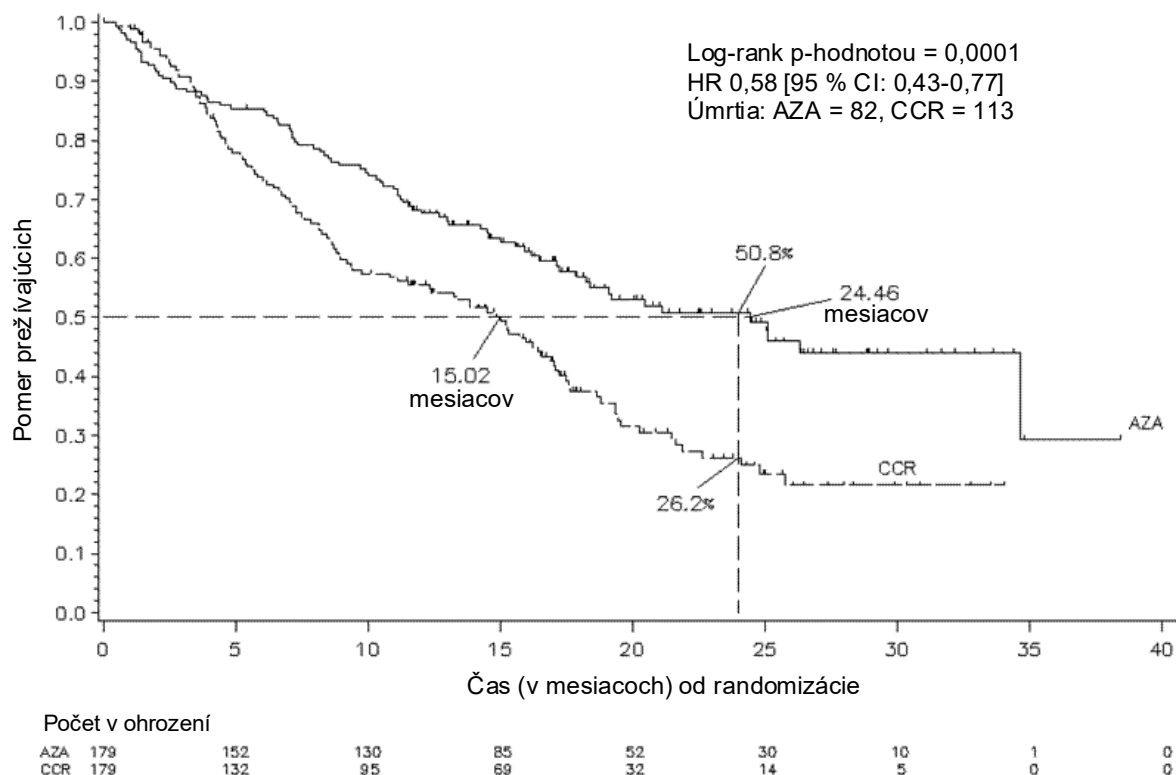
Klinická účinnosť a bezpečnosť

Dospelá populácia (MDS, CMML a AML [20-30 % blastov v kostnej dreni])

Účinnosť a bezpečnosť Vidazy boli sledované v medzinárodnej, multicentrickej, kontrolovanej, otvorenej, randomizovanej, komparatívnej štúdií fázy 3 s paralelnými skupinami (AZA PH GL 2003 CL 001) u dospelých pacientov so stredne-2 a vysokorizikovým MDS podľa medzinárodného prognostického hodnotiaceho systému (IPSS), u pacientov s refraktérnou anémiou s prevahou blastov (*refractory anaemia with excess blasts*, RAEB), u pacientov s refraktérnou anémiou s prevahou blastov v transformácii (*refractory anaemia with excess blasts in transformation*, RAEB-T) a u pacientov s modifikovanou chronickou myelomonocytovou leukémiou (mCMML) podľa francúzsko-americko-britského (FAB) klasifikačného systému. Pacienti s RAEB-T (21-30 % blastov) sa podľa aktuálneho klasifikačného systému WHO považujú za pacientov s AML. Azacitidín spolu s najlepšou podpornou liečbou (*best supportive care*, BSC); (n = 179) sa porovnával s konvenčnými režimami liečby (*conventional care regimens*, CCR). CCR sa skladali zo samostatnej BSC (n = 105), nízkej dávky cytarabínu a BSC (n = 49) alebo zo štandardnej indukčnej chemoterapie a BSC (n = 25). Pacienti boli pred randomizáciou vyberaní svojím lekárom do 1 z 3 režimov CCR. Ak neboli pacienti randomizovaní na liečbu Vidazou, boli liečení týmto vopred vybraným režimom. Ako súčasť kritérií pre zaradenie museli pacienti dosiahnuť výkonnostný stav podľa kritérií *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) na úrovni 0-2. Pacienti so sekundárnym MDS boli vylúčení zo štúdie. Primárnym cieľom štúdie bola celková doba prežívania. Vidaza sa podávala vo forme subkutánnej dávky 75 mg/m² denne po dobu 7 dní, po ktorých nasledovala 21-dňová prestávka (28-dňový liečebný cyklus), pričom medián počtu cyklov bol 9 (rozsah = 1-39) a priemerný počet cyklov bol 10,2. V rámci populácie *intent to treat* (ITT, populácia všetkých randomizovaných pacientov) bol stredný vek 69 rokov (rozsah bol 38 až 88 rokov).

V rámci ITT analýzy 358 pacientov (179 pacientov liečených azacitidínom a 179 liečených CCR), viedla liečba Vidazou k mediánu prežívania 24,46 mesiacov oproti 15,02 mesiacom u pacientov liečených CCR, čo je rozdiel 9,4 mesiacov, so stratifikovanou log-rank p-hodnotou = 0,0001. Miera

rizika pre liečebný účinok bola 0,58 (95 % CI: 0,43; 0,77). Dvojiročné miery prežívania boli 50,8 % u pacientov dostávajúcich azacitidín oproti 26,2 % u pacientov dostávajúcich CCR ($p < 0,0001$).



LEGENDA: AZA = azacitidín, CCR = konvenčné režimy liečby (*conventional care regimens*), CI = interval spoľahlivosti (*confidence interval*), HR = miera rizika (*hazard ratio*)

Prínosy liečby Vidazou v dĺžke prežívania boli konzistentné oproti všetkým možnostiam liečby CCR (samostatne BSC, nízke dávky cytarabínu s BSC alebo štandardná indukčná chemoterapia s BSC) použitými v kontrolnej skupine.

Pri analýze cytogenetických podskupín IPSS bol zistený podobný medián celkovej doby prežívania vo všetkých skupinách (priaznivá, intermediálna, nepriaznivá cytogenetika, vrátane monozómie 7).

V rámci analýz vekových podskupín bol vo všetkých skupinách (< 65 rokov, ≥ 65 rokov a ≥ 75 rokov) zistený nárast mediánu celkovej doby prežívania.

Liečba Vidazou bola spojená s mediánom doby do úmrtia alebo do transformácie na AML 13,0 mesiaca oproti 7,6 mesiaca u pacientov podstupujúcich liečbu CCR, čo je zlepšenie o 5,4 mesiaca so stratifikovanou log-rank p-hodnotou = 0,0025.

Liečba Vidazou bola tiež spojená s poklesom cytopénií a s nimi súvisiacich príznakov. Liečba Vidazou viedla k zníženej potrebe transfúzie erytrocytov a trombocytov. Z pacientov v skupine liečenej azacitidínom, ktorí boli na začiatku liečby závislí od transfúzie erytrocytov, sa 45,0 % počas liečby stalo nezávislými od transfúzie erytrocytov v porovnaní s 11,4 % pacientov v kombinácii skupín CCR (štatisticky významný ($p < 0,0001$) rozdiel bol 33,6 % (95 % CI: 22,4; 44,6)). U pacientov v skupine liečenej azacitidínom, ktorí boli na začiatku závislí od transfúzie erytrocytov a stali sa od nej nezávislými, bol medián doby nezávislosti od transfúzie erytrocytov 13 mesiacov.

Odpoveď bola vyhodnotená skúšajúcim alebo nezávislou komisiou (*Independent Review Committee*, IRC). Celková odpoveď (úplná remisia [CR] + čiastočná remisia [PR]) stanovená skúšajúcim bola 29 % v skupine liečenej azacitidínom a 12 % v kombinácii skupín CCR ($p = 0,0001$). Celková odpoveď (CR + PR) stanovená IRC v štúdií AZA PH GL 2003 CL 001 bola 7 % (12/179) v skupine liečenej azacitidínom v porovnaní s 1 % (2/179) v kombinácii skupín CCR ($p = 0,0113$). Rozdiely

medzi hodnotením IRC a hodnotením skúšajúceho boli dôsledkom kritérií medzinárodnej pracovnej skupiny (*International Working Group, IWG*), vyžadujúcimi zlepšenie periférneho krvného obrazu a zachovanie tohto zlepšenia po dobu najmenej 56 dní. Prínos v prežívaní bol preukázaný aj u pacientov, ktorí nedosiahli úplnú/čiastočnú odpoveď na liečbu azacitidínom. Hematologické zlepšenie (veľké alebo malé) stanovené IRC sa dosiahlo u 49 % pacientov dostávajúcich azacitidín v porovnaní s 29 % pacientov v kombinácii skupín CCR ($p < 0,0001$).

U pacientov s jednou alebo viacerými cytogenetickými abnormalitami na začiatku liečby bolo percento pacientov s veľkou cytogenetickou odpoveďou podobné v skupine s azacitidínom a v kombinácii skupín CCR. Malá cytogenetická odpoveď bola štatisticky významne ($p = 0,0015$) vyššia v skupine s azacitidínom (34 %) v porovnaní s kombináciou skupín CCR (10 %).

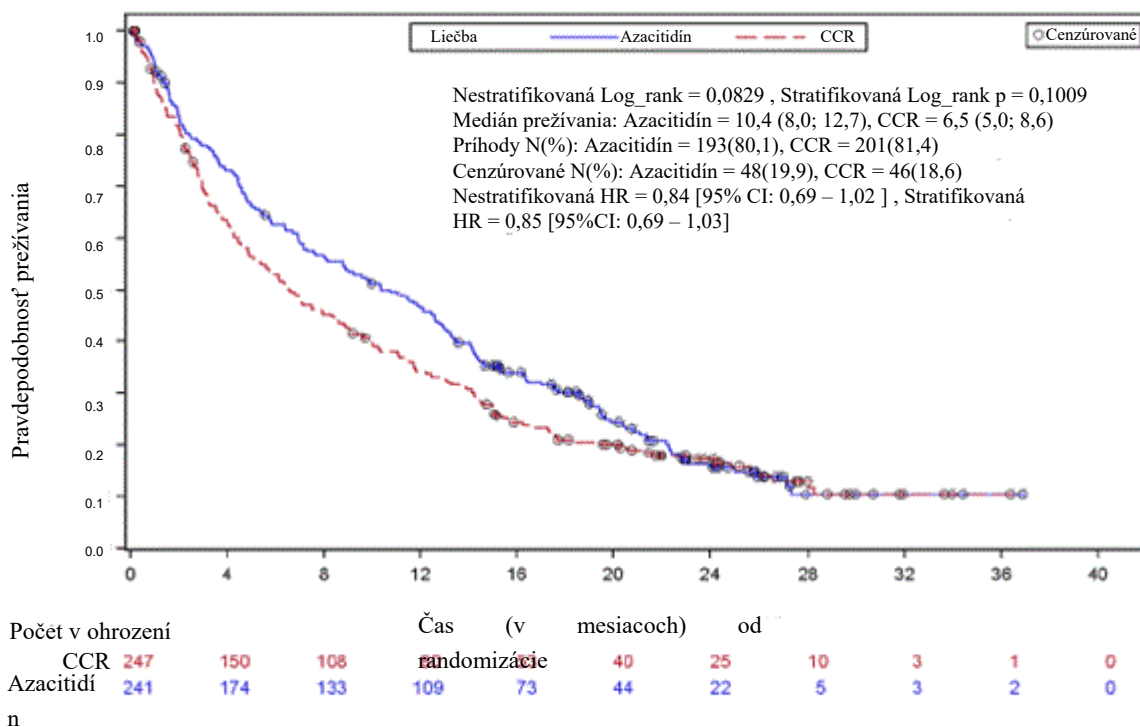
Dospelá populácia vo veku 65 rokov alebo staršia s AML s > 30 % blastov v kostnej dreni
Nižšie uvedené výsledky reprezentujú populáciu všetkých randomizovaných pacientov (ITT) študovanú v AZA-AML-001 (pozri časť 4.1 pre schválené indikácie).

Účinnosť a bezpečnosť Vidazy boli sledované v medzinárodnej, multicentrickej, kontrolovanej, otvorenej štúdií fázy 3 s paralelnými skupinami u pacientov vo veku 65 rokov a starších s novodiagnostikovanou AML alebo sekundárnou AML s > 30 % blastov v kostnej dreni podľa klasifikácie WHO, ktorí neboli spôsobilí na HSCT. Vidaza spolu s BSC ($n=241$) sa porovnávala s CCR. CCR pozostával zo samotnej BSC ($n=45$), nízkej dávky cytarabínu spolu s BSC ($n=158$) alebo zo štandardnej intenzívnej chemoterapie s cytarabínom a antracyklínom spolu s BSC ($n=44$). Pred randomizáciou lekár vybral pacientom 1 z 3 režimov CCR. Ak pacienti neboli randomizovaní na liečbu Vidazou, boli liečení vopred vybraným režimom. Ako súčasť kritérií pre zaradenie museli pacienti dosiahnuť výkonnostný stav podľa ECOG na úrovni 0-2 a vykazovať stredne alebo málo rizikové cytogenetické abnormality. Primárnym cieľom štúdie bola celková doba prežívania.

Vidaza sa podávala subkutánne v dávke $75 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$ po dobu 7 dní, po ktorých nasledovala 21-dňová prestávka (28-dňový liečebný cyklus), pričom medián počtu cyklov bol 6 (rozsah: 1 až 28), u pacientov iba s BSC bol medián počtu cyklov 3 (rozsah: 1 až 20), u pacientov s nízkou dávkou cytarabínu bol medián počtu cyklov 4 (rozsah: 1 až 25) a u pacientov so štandardnou intenzívnou chemoterapiou bol medián počtu cyklov 2 (rozsah 1 až 3, indukčný cyklus plus 1 alebo 2 konsolidačné cykly).

Jednotlivé východiskové parametre boli porovnateľné medzi skupinami Vidazy a CCR. Medián veku pacientov bol 75,0 rokov (rozsah: 64 až 91 rokov), 75,2 % boli bielej rasy a 59,0 % boli muži. Na začiatku bolo 60,7 % pacientov klasifikovaných ako AML inak nešpecifikovaná, 32,4 % ako AML so zmenami podobnými myelodysplázii, 4,1% myeloidné neoplazmy súvisiace s terapiou a 2,9 % pacientov ako AML s rekurentnými genetickými abnormalitami podľa klasifikácie WHO.

V rámci ITT analýzy 488 pacientov (241 na Vidaze a 247 na CCR) bola liečba Vidazou spojená s mediánom prežívania 10,4 mesiacov verus 6,5 mesiacov u pacientov liečených CCR, čo je rozdiel 3,8 mesiacov, so stratifikovanou log-rank p-hodnotou 0,1009 (obojsmerná). Miera rizika pre liečebný účinok bola 0,85 (95 % CI=0,69; 1,03). Ročné miery prežívania boli 46,5 % u pacientov liečených Vidazou verus 34,3 % u pacientov na CCR.



Coxov model proporcionálneho rizika upravený pre vopred špecifikované východiskové prognostické faktory definovaný ako HR Vidazy oproti CCR 0,80 (95% CI= 0,66; 0,99; p = 0,0355).

Navyše, hoci cieľom štúdie nebolo preukázanie štatisticky významného rozdielu pri porovnaní azacitidínu a vopred vybraných CCR terapeutických skupín, pri liečbe pacientov Vidazou bola dĺžka prežívania väčšia v porovnaní s liečbou CCR samostatnou BSC a nízkymi dávkami cytarabínu s BSC, a bola podobná v porovnaní so štandardnou intenzívnou chemoterapiou s BSC.

Vo všetkých vopred definovaných podskupinách veku (< 75 rokov a ≥ 75 rokov), pohlavia, rasy, výkonnostného stavu ECOG (0 alebo 1 a 2), východiskového cytogenetického rizika (stredné a malé), geografického regiónu, WHO klasifikácie AML (vrátane AML so zmenami podobnými myelodysplázií), východiskového počtu WBC ($\leq 5 \times 10^9/l$ a $> 5 \times 10^9/l$), východiskového počtu blastov v kostnej dreni ($\leq 50\%$ a $> 50\%$) a predchádzajúcej anamnézy MDS, bol trend prínosu OS v prospech Vidazy. V niektorých vopred definovaných podskupinách miera rizika celkovej doby prežívania bola štatistického významu, vrátane pacientov s malým cytogenetickým rizikom, pacientov s AML so zmenami súvisiacimi s myelodyspláziou, pacientov <75 rokov, žien a pacientov bielej rasy.

Hematologické a cytogenetické odpovede boli vyhodnotené skúšajúcim a IRC s podobnými výsledkami. Celková miera odpovede (úplná remisia [CR] + úplná remisia s neúplným obnovením krvného obrazu [CRi]), ktorú stanovila IRC, bola 27,8 % v skupine liečenej Vidazou a 25,1 % v kombinácii skupín CCR (p = 0,5384). U pacientov, ktorí dosiahli CR alebo CRi, bola stredná doba trvania remisie u pacientov liečených Vidazou 10,4 mesiacov (95% CI = 7,2; 15,2) a 12,3 mesiacov (95% CI = 9,0; 17,0) u pacientov liečených CCR. Prínos v prežívaní bol taktiež preukázaný u pacientov, ktorí nedosiahli kompletnú odpoveď pri liečbe Vidazou v porovnaní s CCR.

Liečba Vidazou zlepšila periférny krvný obraz a viedla k zníženiu potreby transfúzií erytrocytov a trombocytov. Pacient bol považovaný za závislého na transfúzii erytrocytov alebo trombocytov na začiatku liečby, ak mal jednu alebo viac transfúzií erytrocytov alebo trombocytov počas 56 dní (8 týždňov) pri alebo pred randomizáciou, v tomto poradí. Pacient bol považovaný za nezávislého na transfúzii erytrocytov alebo trombocytov počas obdobia liečby, ak nemal žiadnu transfúziu erytrocytov alebo trombocytov počas ktorýchkoľvek 56 po sebe idúcich dní počas sledovaného obdobia.

Z pacientov v skupine s Vidazou, ktorí boli na začiatku liečby závislí na transfúzii erytrocytov, sa počas obdobia liečby stalo 38,5 % (95% CI = 31,1; 46,2) nezávislých na transfúzii erytrocytov, v porovnaní s 27,6 % (95% CI = 20,9; 35,1) pacientov v kombinácii skupín CCR. U pacientov, ktorí boli závislí na transfúzii erytrocytov na začiatku liečby a počas liečby dosiahli nezávislosť na transfúzii, bola stredná doba trvania nezávislosti na transfúzii erytrocytov v skupine s Vidazou 13,9 mesiacov a v skupine CCR sa nezávislosť nedosiahla.

Z pacientov v skupine s Vidazou, ktorí boli na začiatku liečby závislí na transfúzii trombocytov, sa počas obdobia liečby stalo 40,6 % (95% CI = 30,9; 50,8) nezávislých na transfúzii trombocytov, v porovnaní s 29,3 % (95% CI = 19,7; 40,4) pacientov v kombinácii skupín CCR. U pacientov, ktorí boli závislí na transfúzii trombocytov na začiatku liečby a počas liečby dosiahli nezávislosť na transfúzii, bola stredná doba trvania nezávislosti na transfúzii trombocytov v skupine s Vidazou 10,8 mesiacov a 19,2 mesiacov v skupine s CCR.

Kvalita života súvisiaca so zdravím (*Health-Related Quality of Life*, HRQoL) sa hodnotila pomocou dotazníka kvality života Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny (*European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire*, EORTC QLQ-C30). HRQoL údaje sa mohli analyzovať v podskupine celej populácie klinickej štúdie. Napriek tomu, že v analýze existujú obmedzenia, dostupné údaje naznačujú, že pacienti počas liečby Vidazou nepociťujú významné zhoršenie kvality života.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po subkutánnom podaní jednorazovej dávky 75 mg/m², sa azacitidín rýchlo absorboval s maximálnymi plazmatickými koncentráciami 750 ± 403 ng/ml vyskytujúcimi sa po 0,5 h od podania dávky (prvý bod odberu). Absolútna biologická dostupnosť azacitidínu po subkutánnom podaní v porovnaní s intravenóznym podaním (jednorazové dávky 75 mg/m²) bola na základe plochy pod krivkou (AUC) približne 89 %.

Plocha pod krivkou a maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) subkutánneho podania azacitidínu boli približne priamo úmerné v medziach dávky 25 až 100 mg/m².

Distribúcia

Po intravenóznom podaní bol priemerný objem distribúcie 76 ± 26 l a systémový klírens bol 147 ± 47 l/h.

Biotransformácia

Na základe údajov *in vitro* sa metabolizmus azacitidínu nezdá byť sprostredkovaný izoenzýmami cytochrómu P450 (CYP), UDP-glukuronosyltransferázami (UGT), sulfotransferázami (SULT) ani glutationtransferázami (GST).

Azacitidín podlieha spontánnej hydrolýze a deaminácii sprostredkovanej cytidín-deaminázou. V S9 frakciách z ľudskej pečene bolo vytváranie metabolitov nezávislé od NADPH, čo naznačuje, že metabolizmus azacitidínu nebol sprostredkovaný izoenzýmami cytochrómu P450. *In vitro* štúdiá azacitidínu s kultivovanými ľudskými hepatocytmi naznačuje, že koncentrácie od 1,0 μM až 100 μM (t. j. až do 30-násobku hodnôt klinicky dosiahnuteľných koncentrácií) azacitidínu neindukuje CYP 1A2, 2C19, 3A4 ani 3A5. V štúdiách zameraných na vyhodnotenie inhibície série izoenzýmov P450 (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4) azacitidín v koncentrácii až do 100 μM nespôsobil inhibíciu. Preto je indukcia alebo inhibícia CYP enzýmov azacitidínom pri klinicky dosiahnuteľných plazmatických koncentráciách nepravdepodobná.

Eliminácia

Azacididín sa rýchlo vylučuje z plazmy so stredným polčasom eliminácie ($t_{1/2}$) 41 ± 8 minút po subkutánnom podaní. Po subkutánnom podaní 75 mg/m² azacididínu jedenkrát denne počas 7 dní nedochádza k jeho akumulácii. Vylučovanie močom je primárnou cestou eliminácie azacididínu a/alebo jeho metabolitov. Po intravenóznom a subkutánnom podaní ¹⁴C-azacididínu sa 85 a 50 % (v závislosti od spôsobu podania) podanej rádioaktivity vylúčilo močom a < 1 % sa vylúčilo stolicou.

Osobitné populácie

Vplyv poruchy funkcie pečene (pozri časť 4.2), pohlavia, veku alebo rasy na farmakokinetické vlastnosti azacididínu sa oficiálne neskúmali.

Porucha funkcie obličiek

Porucha funkcie obličiek nemá významný vplyv na farmakokinetickú expozíciu azacididínu po jednorazovom a mnohonásobnom subkutánnom podaní. Po subkutánnom podaní jednorazovej dávky 75 mg/m², sa priemerné hodnoty expozície (AUC a C_{max}) u pacientov s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek zvýšili o 11-21 %, 15-27 %, a 41-66 %, v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Avšak, expozícia bola v rámci rovnakého všeobecného rozmedzia expozícií pozorovaná u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Azacididín môže byť podávaný pacientom s poruchou funkcie obličiek bez úpravy úvodnej dávky za predpokladu, že títo pacienti sú sledovaní na toxicitu, pretože azacididín a/alebo jeho metabolity sa primárne vylučujú obličkami.

Farmakogenomika

Účinok známeho polymorfizmu cytidín-deaminázy na metabolizmus azacididínu sa oficiálne neskúmal.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Azacididín indukuje génové mutácie aj chromozómové aberácie v bunkových systémoch baktérií a cicavcov *in vitro*. Potenciálna karcinogenita azacididínu bola hodnotená u myší a potkanov. Azacididín vyvolával nádory hematopoetického systému u samíc myší pri intraperitoneálnom podávaní 3-krát týždenne po dobu 52 týždňov. Zvýšený výskyt nádorov v lymforetikulárnom systéme, pľúcach, mliečnych žľazách a koži bol pozorovaný u myší, ktorým bol podávaný azacididín intraperitoneálne po dobu 50 týždňov. Štúdia tumorigenicity u potkanov odhalila zvýšený výskyt testikulárnych nádorov.

Štúdie zamerané na skorú embryotoxicitu u myší odhalili 44 % výskyt vnútromaternicových embryonálnych úmrtí (zvýšená resorpcia) po podaní jednej intraperitoneálnej injekcie azacididínu počas organogenézy. U myší, ktorým sa podával azacididín v čase uzatvorenia tvrdého podnebia alebo pred ním, boli zistené vývojové abnormality mozgu. U potkanov azacididín nespôsobil žiadne nežiaduce reakcie pri podávaní pred uhniezdením oplodneného vajíčka, bol však jednoznačne embryotoxický pri podávaní počas organogenézy. Abnormality plodu počas organogenézy u potkanov zahŕňajú anomálie centrálného nervového systému (exencefália/encefalokéla), anomálie končatín (mikromélie, vbočená noha, syndaktýlia, oligodaktýlia) a iné (mikroftalmia, mikrognatia, gastroschíza, edém a abnormality rebier).

Podávanie azacididínu samcom myší pred párením s neliečenými samicami myší viedlo k zníženiu plodnosti a strate potomstva počas následného embryonálneho a postnatálneho vývoja. Liečba samcov potkanov viedla k zníženiu hmotnosti semenníkov a nadsemenníkov, zníženiu počtu spermíí, zníženiu frekvencie gravidity, zvýšeniu počtu abnormálnych embryí a k zvýšeným stratám embryí u oplodnených samíc (pozri časť 4.4).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Manitol (E421)

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka:

4 roky

Po rekonštitúcii:

Keď sa Vidaza rekonštituuje pomocou vody na injekciu, ktorá sa neuchovávala v chladničke, chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného lieku bola preukázaná pri teplote 25 °C po dobu 45 minút a pri teplote 2 °C až 8 °C po dobu 8 hodín.

Čas použiteľnosti rekonštituovaného lieku sa môže predĺžiť rekonštitúciou pomocou chladenej (2 °C až 8 °C) vody na injekciu. Keď sa Vidaza rekonštituuje pomocou chladenej (2 °C až 8 °C) vody na injekciu, chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného lieku počas používania bola preukázaná pri teplote 2 °C až 8 °C po dobu 22 hodín.

Z mikrobiologického hľadiska sa má rekonštituovaný liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ, tento však nesmie byť dlhší ako 8 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, keď sa rekonštituoval pomocou vody na injekciu, ktorá sa neuchovávala v chladničke a nie dlhší ako 22 hodín, keď sa rekonštituoval chladenou (2 °C až 8 °C) vodou na injekciu.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neotvorené injekčné liekovky

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Rekonštituovaná suspenzia

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Bezfarebná sklenená (typ I) injekčná liekovka uzatvorená butyl elastomérovou zátkou s hliníkovým tesnením a polypropylénovým plastovým viečkom obsahujúca 100 mg azacitidínu.

Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Odporúčania na bezpečné zaobchádzanie s liekom

Vidaza je cytotoxický liek a rovnako ako v prípade iných potenciálne toxických zlúčenín sa počas manipulácie a prípravy suspenzie azacitidínu musí postupovať opatrne. Je potrebné dodržiavať postupy na bezpečnú manipuláciu a likvidáciu protinádorových liekov.

Ak dôjde ku kontaktu rekonštituovaného azacitidínu s pokožkou, zasiahnuté miesto okamžite a dôkladne umyte mydlom a vodou. Ak sa dostane do kontaktu so sliznicami, zasiahnuté miesto dôkladne opláchnite vodou.

Postup rekonštitúcie

Vidaza sa má rekonštituovať vodou na injekciu. Čas použiteľnosti rekonštituovaného lieku sa môže predĺžiť rekonštitúciou pomocou chladenej (2 °C až 8 °C) vody na injekciu. Podrobnosti o uchovávaní rekonštituovaného lieku sú uvedené nižšie.

1. Pripravte si nasledovné pomôcky:
Injekčnú liekovku (injekčné liekovky) s azacitidínom, injekčnú liekovku (injekčné liekovky) s vodou na injekciu, nesterilné chirurgické rukavice; alkoholové tampóny, 5 ml injekčnú striekačku (injekčné striekačky) s ihlou (ihlami).
2. Odoberte 4 ml vody na injekciu do injekčnej striekačky a dbajte na vytlačenie všetkého vzduchu zo striekačky.
3. Zasuňte ihlu injekčnej striekačky obsahujúcej 4 ml vody na injekciu cez gumené viečko do injekčnej liekovky s azacitidínom a vstreknite vodu na injekciu do injekčnej liekovky.
4. Vytiahnite injekčnú striekačku a ihlu a silno pretrepte injekčnú liekovku, až kým sa nevytvorí homogénna zakalená suspenzia. Po rekonštitúcii obsahuje každý ml suspenzie 25 mg azacitidínu (100 mg/4 ml). Rekonštituovaný liek je homogénna, zakalená suspenzia, bez aglomerátov. Ak suspenzia obsahuje veľké častice alebo aglomeráty, treba ju zlikvidovať. Po rekonštitúcii suspenziu nefiltrujte, mohlo by sa tým odstrániť liečivo. Musí sa zohľadniť, že filtre sa nachádzajú v niektorých adaptéroch, ihlách a uzatvorených systémoch; preto na podanie lieku po rekonštitúcii sa takéto systémy nemajú používať.
5. Očistite gumené viečko a zasuňte novú injekčnú striekačku s ihlou do injekčnej liekovky. Prevráťte injekčnú liekovku hore dnom, pričom dbajte na to, aby bol hrot ihly pod hladinou tekutiny. Potiahnutím piesta dozadu natiahnite množstvo lieku požadované pre správnu dávku a dbajte na vytlačenie všetkého vzduchu zo striekačky. Vytiahnite injekčnú striekačku s ihlou z injekčnej liekovky a ihlu zlikvidujte.
6. Pevne nasadzte novú subkutánnu ihlu (odporúča sa kaliber 25) na injekčnú striekačku. Ihla sa nemá plniť pred injekčnou aplikáciou, aby sa znížil výskyt lokálnych reakcií v mieste vpichu.
7. Ak je potrebné viac ako 1 injekčná liekovka, zopakujte všetky vyššie uvedené kroky na prípravu suspenzie. V prípade dávok, ktoré vyžadujú viac ako 1 injekčnú liekovku, treba dávku rovnomerne rozdeliť, napríklad dávka 150 mg = 6 ml, 2 injekčné striekačky s 3 ml v každej injekčnej striekačke. V dôsledku retencie v injekčnej liekovke a ihle nemusí byť možné natiahnuť všetku suspenziu z injekčnej liekovky.
8. Obsah dávkovacej injekčnej striekačky sa musí premiešať tesne pred podaním. Injekčná striekačka naplnená rekonštituovanou suspenziou sa má pred podaním ponechať pri teplote približne 20 °C-25 °C po dobu do 30 minút. Ak uplynie viac než 30 minút, suspenzia sa musí príslušným spôsobom zlikvidovať a musí sa pripraviť nová dávka. Na premiešanie rýchlo rolujte injekčnú striekačku medzi dlaňami dovedy, kým sa nevytvorí homogénna, zakalená suspenzia. Ak suspenzia obsahuje veľké častice alebo aglomeráty, treba ju zlikvidovať.

Uchovávanie rekonštituovaného lieku

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

Výpočet individuálnej dávky

Celkovú dávku podľa povrchu tela (*body surface area*, BSA) možno vypočítať nasledovne:

$$\text{Celková dávka (mg)} = \text{dávka (mg/m}^2\text{)} \times \text{BSA (m}^2\text{)}$$

Nasledujúca tabuľka je uvedená iba ako príklad výpočtu individuálnych dávok azacitidínu na základe priemernej hodnoty BSA na úrovni 1,8 m².

<u>Dávka mg/m²</u> <u>(% odporúčanej</u> <u>úvodnej dávky)</u>	<u>Celková dávka na</u> <u>základe hodnoty</u> <u>BSA 1,8 m²</u>	<u>Požadovaný počet</u> <u>injekčných liekoviek</u>	<u>Celkový potrebný</u> <u>objem rekonštituovanej</u> <u>suspenzie</u>
75 mg/m ² (100 %)	135 mg	2 injekčné liekovky	5,4 ml
37,5 mg/m ² (50 %)	67,5 mg	1 injekčná liekovka	2,7 ml
25 mg/m ² (33 %)	45 mg	1 injekčná liekovka	1,8 ml

Spôsob podávania

Rekonštituovaná Vidaza sa má podávať subkutánnou injekciou (ihlu zaveďte pod uhlom 45 – 90°) do ramena, stehna alebo brucha použitím injekčnej ihly s kalibrom 25.

Dávky väčšie než 4 ml sa majú injekčne aplikovať do dvoch rôznych miest vpichu.

Miesta injekčnej aplikácie sa majú meniť. Nové injekcie sa majú aplikovať najmenej 2,5 cm od predchádzajúceho miesta vpichu a nikdy nie do oblastí, v ktorých je miesto vpichu bolestivé, s podliatinami, začervenané alebo stvrdnuté.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/08/488/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. december 2008

Dátum posledného predĺženia registrácie: 13. november 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATULEA

1. NÁZOV LIEKU

Vidaza 25 mg/ml prášok na injekčnú suspenziu
azacitidín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg azacitidínu. Po rekonštitúcii obsahuje každý ml suspenzie 25 mg azacitidínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tiež obsahuje manitol.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na injekčnú suspenziu.
1 injekčná liekovka – 100 mg

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Určené len na jednorazové použitie. Suspenziu pred podaním silno pretrepte.
Subkutánne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxické

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Čas použiteľnosti rekonštituovaného lieku si prečítajte v písomnej informácii pre používateľa.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/08/488/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTKU INJEKČNEJ LIEKOVKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Vidaza 25 mg/ml prášok na injekčnú suspenziu
azacitidín
Subkutánne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

100 mg

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Vidaza 25 mg/ml prášok na injekčnú suspenziu azacitidín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Vidaza a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Vidazu
3. Ako používať Vidazu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Vidazu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Vidaza a na čo sa používa

Čo je Vidaza

Vidaza je liek na rakovinu, ktorý patrí do skupiny liekov nazývaných „antimetabolity“. Vidaza obsahuje liečivo „azacitidín“.

Na čo sa Vidaza používa

Vidaza sa používa u dospelých, ktorí nemôžu podstúpiť transplantáciu kmeňových buniek, na liečbu:

- vysokorizikového myelodysplastického syndrómu (MDS).
- chronickej myelomonocytovej leukémie (CMML).
- akútnej myeloblastovej leukémie (AML).

Sú to ochorenia, ktoré postihujú kostnú dreň a môžu spôsobiť problémy s normálnou tvorbou krvných buniek.

Ako Vidaza pôsobí

Vidaza pôsobí tak, že zabraňuje rastu rakovinových buniek. Azacitidín je začlenený do genetického materiálu buniek (ribonukleovej kyseliny (RNA) a deoxyribonukleovej kyseliny (DNA)). Predpokladá sa, že pôsobí tak, že mení spôsob, akým bunka zapína a vypína gény a tiež tým, že narušuje tvorbu novej RNA a DNA. Zdá sa, že týmto pôsobením napravné problémy s dozrievaním a rastom mladých krvných buniek v kostnej dreni, ktoré spôsobujú myelodysplastické poruchy a zabíjajú rakovinové bunky pri leukémii.

Ak máte otázky týkajúce sa pôsobenia Vidazy alebo toho, prečo vám predpísali Vidazu, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Vidazu

Nepoužívajte Vidazu

- ak ste alergický na azacitidín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak máte rakovinu pečene v pokročilom štádiu,
- ak dojčíte.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Vidazu, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ak máte znížený počet krvných doštičiek, červených alebo bielych krviniek.
- ak máte ochorenie obličiek.
- ak máte ochorenie pečene.
- ak ste niekedy mali ochorenie srdca alebo srdcový záchvat alebo ochorenie pľúc v anamnéze.

Vyšetrenie krvi

Pred začatím liečby Vidazou a pred začatím každého obdobia liečby (tzv. „cyklu“) vám vykonajú krvné testy. Cieľom je skontrolovať, či máte dostatok krvných buniek, a či vám správne pracujú obličky a pečeň.

Deti a dospelí

Vidazu sa neodporúča používať u detí a dospelých mladších ako 18 rokov.

Iné lieky a Vidaza

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Vidaza môže ovplyvniť spôsob účinku niektorých liekov. Niektoré lieky môžu tiež ovplyvniť spôsob účinku Vidazy.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Tehotenstvo

Vidazu nesmiete používať počas tehotenstva, pretože môže byť škodlivá pre dieťa. Počas liečby a až 3 mesiace po skončení liečby používajte účinný spôsob antikoncepcie. Ak otehotníte počas liečby, oznámte to ihneď svojmu lekárovi.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek.

Dojčenie

Počas používania Vidazy nedojčíte. Nie je známe, či tento liek prechádza do ľudského mlieka.

Plodnosť

Počas liečby Vidazou sa majú muži vyvarovať splodeniu dieťaťa. Počas liečby a až 3 mesiace po skončení liečby týmto liekom používajte účinný spôsob antikoncepcie.

Ak si chcete nechať uchovať spermie pred začatím tejto liečby, obráťte sa na svojho lekára.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ak sa u vás vyskytnú vedľajšie účinky ako je únava, neved'te vozidlá ani nepoužívajte žiadne nástroje ani stroje.

3. Ako používať Vidazu

Pred podaním Vidazy vám váš lekár podá ďalší liek, aby zabránil nevoľnosti a vracaniu na začiatku každého liečebného cyklu.

- Odporúčaná dávka je 75 mg na m² povrchu tela. Váš lekár určí vašu dávku tohto lieku v závislosti od vášho celkového stavu, výšky a hmotnosti. Váš lekár bude kontrolovať priebeh liečby a v prípade potreby upraví dávku.
- Vidaza sa podáva každý deň počas jedného týždňa, po ktorom nasleduje 3-týždňová prestávka. Tento „liečebný cyklus“ sa bude opakovať každé 4 týždne. Obvykle sa uskutočňuje aspoň 6 liečebných cyklov.

Tento liek vám podá lekár alebo zdravotná sestra injekciou pod kožu (subkutánne). Môže sa podať pod kožu na stehne, bruchu alebo na ramene.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak spozorujete akýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, povedzte to ihneď svojmu lekárovi:

- **Ospalosť, chvenie, žltacka, nafukovanie brucha a ľahká tvorba modrín.** To môžu byť príznaky zlyhania pečene a môže ísť o život ohrozujúce ochorenie.
- **Opuch nôh a chodidiel, bolesť chrbta, znížená tvorba moču, zvýšený smäd, rýchly pulz, závrat a nevoľnosť, vracanie alebo znížená chuť do jedla a pocit zmätenosti, nepokoj alebo únava.** To môžu byť príznaky zlyhania obličiek a môže ísť o život ohrozujúce ochorenie.
- **Horúčka.** Príčinou by mohla byť infekcia v dôsledku nízkeho počtu bielych krviniek, ktorá môže byť život ohrozujúca.
- **Bolesť v hrudi alebo dýchavica, ktoré môžu byť sprevádzané horúčkou.** Príčinou môže byť infekcia pľúc nazývaná „zápal pľúc“ a môže ísť o život ohrozujúce ochorenie.
- **Krvácanie.** Napríklad krv v stolici z dôvodu krvácania do žalúdka alebo čreva, alebo napríklad krvácanie v hlave. Môžu to byť príznaky nízkeho počtu krvných doštičiek vo vašej krvi.
- **Problémy s dýchaním, opuch pier, svrbenie alebo vyrážky.** Príčinou môže byť alergická reakcia (precitlivenosť).

Medzi ďalšie vedľajšie účinky patrí:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu ovplyvňovať viac ako 1 z 10 osôb)

- Znížený počet červených krviniek (anémia). Môžete pociťovať únavu a byť bledý.
- Znížený počet bielych krviniek. Môže byť sprevádzaný horúčkou. Tiež sa zvyšuje riziko infekcií.
- Nízky počet krvných doštičiek (trombocytopenia). Ste náchylnejší na krvácanie a podliatiny.
- Zápcha, hnačka, nevoľnosť, vracanie.
- Zápal pľúc.
- Bolesť v hrudi, pocit nedostatku vzduchu.
- Únava (malátnosť).
- Reakcia v mieste podania injekcie vrátane sčervenania, bolesti alebo inej kožnej reakcie.
- Strata chuti do jedla.
- Bolesť kĺbov.
- Podliatiny.
- Vyrážky.
- Červené alebo purpurové bodky pod kožou.
- Bolesť v oblasti brucha.
- Svrbenie.
- Horúčka.
- Bolesť nosa a hrdla.
- Závrat.
- Bolesť hlavy.
- Problémy so spánkom (nespavosť).
- Krvácanie z nosa (epistaxa).
- Bolesť svalov.
- Slabosť (asténia).
- Strata hmotnosti.
- Nízka hladina draslíka vo vašej krvi.

Časté vedľajšie účinky (môžu ovplyvňovať až 1 z 10 osôb)

- Krvácanie vnútri hlavy.
- Infekcia krvi spôsobená baktériami (sepsa). Príčinou môže byť nízky počet bielych krviniek v krvi.
- Zlyhanie kostnej drene. Tento stav môže spôsobovať nízke počty červených a bielych krviniek a krvných doštičiek.
- Typ anémie so zníženým počtom červených a bielych krviniek a krvných doštičiek.
- Infekcia v moči.
- Vírusová infekcia spôsobujúca tvorbu oparov (herpes).
- Krvácanie ďasien, krvácanie do žalúdka alebo čreva, krvácanie z okolia konečníka v dôsledku hemoroidov (hemoroidálne krvácanie), krvácanie do oka, krvácanie pod kožu alebo do kože (hematóm).
- Krv v moči.
- Vredy v ústach alebo na jazyku.
- Zmeny kože v mieste vpichu injekcie. Tieto príznaky zahŕňajú opuchy, stvrdnutie tkaniva, podliatiny, krvácanie do kože (hematóm), vyrážky, svrbenie a zmeny sfarbenia kože.
- Sčervenanie kože.
- Infekcia kože (celulitída - flegmóna).
- Infekcia nosa a hrdla alebo zápal hrdla.
- Nádcha alebo zápal prínosových dutín (sinusitída).
- Vysoký alebo nízky krvný tlak (hypertenzia alebo hypotenzia).
- Pocit nedostatku vzduchu počas pohybu.
- Bolesť hrdla a hlasiviek.
- Poruchy trávenia.
- Letargia (otupenosť).
- Celkový pocit choroby.
- Úzkosť.
- Stavy zmätenosti.
- Vypadávanie vlasov.
- Zlyhanie obličiek.
- Dehydratácia.
- Biely povlak na jazyku, vnútornej strane líc a niekedy na podnebí úst, ďasnách a mandliach (orálna plesňová infekcia).
- Mdloby.
- Pokles krvného tlaku pri vstávaní (ortostatická hypotenzia), ktorý vedie k závratom pri zmene polohy do stoja alebo sedu.
- Ospanlivosť (somnia).
- Krvácanie pri zavedení katétra.
- Ochorenie postihujúce črevo, ktoré môže mať za následok horúčky, vracanie a bolesť brucha (divertikulitída).
- Tekutina okolo pľúc (pleurálny výpotok).
- Tras (zimnica).
- Svalové spazmy (sťahy).
- Vyvýšené svrbivé vyrážky na koži (urtikária).
- Hromadenie tekutiny okolo srdca (perikardiálny výpotok).

Menej časté vedľajšie účinky (môžu ovplyvňovať až 1 zo 100 osôb)

- Alergická reakcia (precitlivosť).
- Tras.
- Zlyhanie pečene.
- Veľké, slivkovofialové, zdurené a bolestivé škvrny na koži sprevádzané horúčkou.
- Bolestivé vredy na koži (pyoderma gangrenosum).
- Zápalové ochorenie osrdcovníka (perikarditída).

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu ovplyvňovať až 1 z 1000 osôb)

- Suchý kašeľ.
- Bezbolestný opuch končekov prstov (paličkovitosť).
- Syndróm z rozpadu nádoru – komplikácie látkovej premeny, ktoré sa môžu objaviť počas liečby rakoviny a niekedy aj bez tejto liečby. Tieto komplikácie spôsobuje produkt vznikajúci pri rozklade odumierajúcich rakovinových buniek a môžu mať nasledovné príznaky: zmeny chemického zloženia krvi, vysokú hladinu draslíka, fosforu, kyseliny močovej a nízku hladinu vápnika, ktoré následne vedú k zmenám činnosti obličiek, srdcového rytmu, záchvatom a niekedy k smrti.

Neznáme (z dostupných údajov nie je možné stanoviť frekvenciu výskytu)

- Infekcia hlbších vrstiev kože, ktorá sa rýchlo šíri, poškodzuje kožu a tkanivo, čo môže byť život ohrozujúce (nekrotizujúca fasciitída).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo **na národné centrum hlásenia uvedené v prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Vidazu

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku injekčnej liekovky a na škatuli. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Za uchovávanie Vidazy je zodpovedný lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra. Tieto osoby sú zodpovedné aj za správnu prípravu a likvidáciu nespotrebovanej Vidazy.

Neotvorené injekčné liekovky tohto lieku - žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Keď sa použije ihneď

Po príprave sa má suspenzia podať do 45 minút.

Keď sa použije neskôr

Keď sa suspenzia Vidazy pripraví pomocou vody na injekciu, ktorá sa neuchovávala v chladničke, suspenzia sa musí odložiť do chladničky (2 °C až 8 °C) ihneď po príprave a musí sa uchovávať v chladničke maximálne po dobu 8 hodín.

Keď sa suspenzia Vidazy pripraví pomocou vody na injekciu, ktorá sa uchovávala v chladničke (2 °C až 8 °C), suspenzia sa musí odložiť do chladničky (2 °C až 8 °C) ihneď po príprave a musí sa uchovávať v chladničke maximálne po dobu 22 hodín.

Suspenzia sa má pred podaním ponechať pri izbovej teplote (20 °C-25 °C) po dobu až 30 minút.

Ak suspenzia obsahuje veľké častice, treba ju zlikvidovať.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Vidaza obsahuje

- Liečivo je azacitidín. Jedna injekčná liekovka obsahuje 100 mg azacitidínu. Po rekonštitúcii so 4 ml vody na injekciu obsahuje rekonštituovaná suspenzia 25 mg/ml azacitidínu.

- Ďalšia zložka je manitol (E421).

Ako vyzerá Vidaza a obsah balenia

Vidaza je biely prášok na injekčnú suspenziu a dodáva sa v sklenenej injekčnej liekovke obsahujúcej 100 mg azacitidínu. Každé balenie obsahuje jednu injekčnú liekovku Vidazy.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Odporúčania na bezpečné zaobchádzanie s liekom

Vidaza je cytotoxický liek a rovnako ako v prípade iných potenciálne toxických zlúčenín sa počas manipulácie a prípravy suspenzie azacitidínu musí postupovať opatrne. Je potrebné dodržiavať postupy na bezpečnú manipuláciu a likvidáciu protinádorových liekov.

Ak dôjde ku kontaktu rekonštituovaného azacitidínu s pokožkou, zasiahnuté miesto okamžite a dôkladne umyte mydlom a vodou. Ak sa dostane do kontaktu so sliznicami, zasiahnuté miesto dôkladne opláchnite vodou.

Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené nižšie (pozri „Postup rekonštitúcie“).

Postup rekonštitúcie

Vidaza sa má rekonštituovať vodou na injekciu. Čas použiteľnosti rekonštituovaného lieku sa môže predĺžiť rekonštitúciou pomocou chladenej (2 °C až 8 °C) vody na injekciu. Podrobnosti o uchovávaní rekonštituovaného lieku sú uvedené nižšie.

1. Pripravte si nasledovné pomôcky:
Injekčnú liekovku (injekčné liekovky) s azacitidínom, injekčnú liekovku (injekčné liekovky) s vodou na injekciu, nesterilné chirurgické rukavice, alkoholové tampóny, 5 ml injekčnú striekačku (injekčné striekačky) s ihlou (ihlami).
2. Odoberte 4 ml vody na injekciu do injekčnej striekačky a dbajte na vytlačenie všetkého vzduchu zo striekačky.
3. Zasuňte ihlu injekčnej striekačky obsahujúcej 4 ml vody na injekciu cez gumené viečko do injekčnej liekovky s azacitidínom a vstreknite vodu na injekciu do injekčnej liekovky.
4. Vytiahnite injekčnú striekačku a ihlu a silno pretrepte injekčnú liekovku, až kým sa nevytvorí homogénna zakalená suspenzia. Po rekonštitúcii obsahuje každý ml suspenzie 25 mg azacitidínu (100 mg/4 ml). Rekonštituovaný liek je homogénna, zakalená suspenzia, bez aglomerátov. Ak

suspenszia obsahuje veľké častice alebo aglomeráty, treba ju zlikvidovať. Po rekonštitúcii suspensziu nefiltrujete, mohlo by sa tým odstrániť liečivo. Musí sa zohľadniť, že filtre sa nachádzajú v niektorých adaptéroch, ihlách a uzatvorených systémoch; preto na podanie lieku po rekonštitúcii sa takéto systémy nemajú používať.

5. Očistite gumené viečko a zasuňte novú injekčnú striekačku s ihlou do injekčnej liekovky. Prevráťte injekčnú liekovku hore dnom, pričom dbajte na to, aby bol hrot ihly pod hladinou tekutiny. Potiahnutím piesta dozadu natiahnete množstvo lieku požadované pre správnu dávku a dbajte na vytlačenie všetkého vzduchu zo striekačky. Vytiahnite injekčnú striekačku s ihlou z injekčnej liekovky a ihlu zlikvidujte.
6. Pevne nasadíte novú subkutánnu ihlu (odporúča sa kaliber 25) na injekčnú striekačku. Ihla sa nemá plniť pred injekčnou aplikáciou, aby sa znížil výskyt lokálnych reakcií v mieste vpichu.
7. Ak je potrebné viac ako 1 injekčná liekovka, zopakujte všetky vyššie uvedené kroky na prípravu suspenszie. V prípade dávok, ktoré vyžadujú viac ako 1 injekčnú liekovku, treba dávku rovnomerne rozdeliť, napríklad dávka 150 mg = 6 ml, 2 injekčné striekačky s 3 ml v každej injekčnej striekačke. V dôsledku retencie v injekčnej liekovke a ihle nemusí byť možné natiahnuť všetku suspensziu z injekčnej liekovky.
8. Obsah dávkovacej injekčnej striekačky sa musí premiešať tesne pred podaním. Teplota suspenszie v čase injekcie má byť približne 20 °C-25 °C. Na premiešanie rýchlo rolujte injekčnú striekačku medzi dlanami dovtedy, kým sa nevytvorí homogénna, zakalená suspenszia. Ak suspenszia obsahuje veľké častice alebo aglomeráty, treba ju zlikvidovať.

Uchovávanie rekonštituovaného lieku

Na okamžité použitie

Suspenszia Vidazy sa môže pripraviť bezprostredne pred použitím a rekonštituovaná suspenszia sa má podať do 45 minút. Ak uplynie viac než 45 minút, rekonštituovaná suspenszia sa musí príslušným spôsobom zlikvidovať a musí sa pripraviť nová dávka.

Na neskoršie použitie

V prípade rekonštitúcie pomocou vody na injekciu, ktorá sa neuchovávala v chladničke, sa rekonštituovaná suspenszia musí ihneď po rekonštitúcii vložiť do chladničky (2 °C až 8 °C) a uchovávať v chladničke maximálne 8 hodín. Ak doba uchovávania v chladničke presiahne 8 hodín, suspenszia sa musí príslušným spôsobom zlikvidovať a musí sa pripraviť nová dávka.

V prípade rekonštitúcie pomocou chladenej (2 °C až 8 °C) vody na injekciu sa rekonštituovaná suspenszia musí ihneď po rekonštitúcii vložiť do chladničky (2 °C až 8 °C) a uchovávať v chladničke maximálne 22 hodín. Ak doba uchovávania v chladničke presiahne 22 hodín, suspenszia sa musí príslušným spôsobom zlikvidovať a musí sa pripraviť nová dávka.

Injekčná striekačka naplnená rekonštituovanou suspensziou sa má pred podaním ponechať pri teplote približne 20 °C až 25 °C po dobu do 30 minút. Ak uplynie viac než 30 minút, suspenszia sa musí príslušným spôsobom zlikvidovať a musí sa pripraviť nová dávka.

Výpočet individuálnej dávky

Celkovú dávku podľa povrchu tela (*body surface area*, BSA) možno vypočítať nasledovne:

$$\text{Celková dávka (mg)} = \text{dávka (mg/m}^2\text{)} \times \text{BSA (m}^2\text{)}$$

Nasledujúca tabuľka je uvedená iba ako príklad výpočtu individuálnych dávok azacitidínu na základe priemernej hodnoty BSA na úrovni 1,8 m².

<u>Dávka mg/m²</u> <u>(% odporúčanej</u> <u>úvodnej dávky)</u>	<u>Celková dávka na</u> <u>základe hodnoty</u> <u>BSA 1,8 m²</u>	<u>Požadovaný počet</u> <u>injekčných liekoviek</u>	<u>Celkový potrebný</u> <u>objem rekonštituovanej</u> <u>suspenszie</u>
75 mg/m ² (100 %)	135 mg	2 injekčné liekovky	5,4 ml
37,5 mg/m ² (50 %)	67,5 mg	1 injekčná liekovka	2,7 ml
25 mg/m ² (33 %)	45 mg	1 injekčná liekovka	1,8 ml

Spôsob podávania

Po rekonštitúcii suspenziu nefiltrujte.

Rekonštituovaná Vidaza sa má podávať subkutánnou injekciou (ihlu zaveďte pod uhlom 45 – 90°) do ramena, stehna alebo brucha použitím injekčnej ihly s kalibrom 25.

Dávky väčšie než 4 ml sa majú injekčne aplikovať do dvoch rôznych miest vpichu.

Miesta injekčnej aplikácie sa majú meniť. Nové injekcie sa majú aplikovať najmenej 2,5 cm od predchádzajúceho miesta vpichu a nikdy nie do oblastí, v ktorých je miesto vpichu bolestivé, s podliatinami, začervenané alebo stvrdnuté.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Príloha IV

**Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok
Rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii**

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre azacitidín dospel Výbor pre humánne lieky (CHMP) k týmto vedeckým záverom:

Kumulatívne sa v bezpečnostnej databáze nachádza 51 prípadov s 56 výskytmi perikarditídy, myokarditídy a/alebo endokarditídy nahlásených v súvislosti s užívaním Vidazy. Perikarditída je nahlásovaná najčastejšie (n = 35 prípadov), nasleduje endokarditída (n = 10) a myokarditída (n = 9). I napriek tomu, že existujú určité matúce faktory, napr. relevantné rakovinové stavy pacientov a prítomnosť iných rizikových faktorov, napr. infekcia a poruchy srdca a srdcovej činnosti v anamnéze, existujú aj iné faktory, ktoré zosilňujú tento signál, vrátane pozitívneho opätovného nasadenia a nevyváženosti v spojených klinických skúšaní medzi aktívnymi a kontrolovanými ramenami.

Preto na základe posúdenia všetkých dostupných informácií o perikarditíde vrátane spontánnych hlásení uvedených v posúdení bezpečnosti, na základe toho, že perikardiálny výpotok je už uvedený ako nežiaduca reakcia v súhrne charakteristických vlastností lieku Vidaza a na základe toho, že perikarditída je pojem uvedený pri niektorých iných produktoch rovnakej triedy, je nutné v súhrne charakteristických vlastností lieku, v časti 4.8, v triede orgánových systémov Poruchy srdca a srdcovej činnosti s frekvenciou „Menej časté“ doplniť výraz perikarditída.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre azacitidín je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku obsahujúceho azacitidín je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii