

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Vidaza 25 mg/ml por szuszpenziós injekcióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

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

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por szuszpenziós injekcióhoz.

Fehér liofilizált por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Vidaza a következő betegségek esetén olyan felnőtt betegek kezelésére alkalmazható, akik nem alkalmasak haemopoeticus őssejttranszplantációra:

- 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% csontvelői blaszt sejttel, myeloproliferatív betegség nélkül,
- az Egészségügyi Világszervezet (WHO) osztályozása szerinti akut myeloid leukaemia (AML) 20-30% blaszttal és több sejtvonalat érintő dysplasiával.

4.2 Adagolás és alkalmazás

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

Adagolás

Az első kezelési ciklusra javasolt kezdő adag minden beteg esetében – tekintet nélkül a kiindulási hematológiai laborértékekre – 75 mg/testfelszín m^2 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.

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 különbségének fele plusz a nadír értéke (vagyis a helyreállás után a vérsejtszám \geq nadír érték + $0,5 \times$ [kiindulási érték – nadír érték]).

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

Amennyiben a Vidaza-kezelést követően hematológiai toxicitás jelentkezik, akkor a Vidaza-kezelés következő ciklusát el kell halasztani addig, amíg a vérlemezkeshszám 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.

Nadír értékek		Az adag %-a a következő ciklusban, amennyiben a helyreállás* nem következik be 14 napon belül
ANC ($\times 10^9/l$)	Vérlemezkeshszám ($\times 10^9/l$)	
$\leq 1,0$	$\leq 50,0$	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 vérlemezkeshszám $< 75,0 \times 10^9/l$)

Ha a Vidaza-kezelést követően az FVS-, az ANC- vagy a vérlemezkeshszám 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 vérlemezkeshszám 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 vérlemezkeshszám 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 sejt elemek arányát. Amennyiben a csontvelőben a sejt elemek aránya meghaladja az 50% -ot, nincs szükség az adag módosítására. Ha a csontvelőben a sejt elemek aránya $\leq 50\%$, akkor a kezelést el kell halasztani, és az adagot az alábbi táblázat szerint kell csökkenteni:

Sejtes elemek aránya a csontvelőben	Az adag %-a a következő ciklusban, amennyiben a helyreállás nem következik be 14 napon belül	
	Helyreállás* ≤ 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 ciklus hossza ismét 28 napos legyen.

Különleges csoportok

Vesekárosodás: Vesekárosodásban szenvedő betegeket szabályszerűen nem vizsgálták. A súlyos szervkárosodásban szenvedő betegeknél gondosan ellenőrizni kell a mellékhatásokat. A kezelés megkezdése előtt vesekárosodásban szenvedő betegeknél (például a szérumban kreatinin vagy a vér karbamid nitrogén [BUN] szintjének kiindulási értéke \geq a normálérték felső határának kétszerese, vagy a szérumban bikarbonát szintje kevesebb mint 20 mmol/l) nincs szükség a kezdő adag specifikus

módosítására. A további dózismódosítások a hematológiai és a veseműködést jelző laboreredmények alapján végzendők. Amennyiben a szérumbikarbonátszint megmagyarázhatatlan okból 20 mmol/l alá csökken, akkor a következő ciklus során az adagot 50%-kal csökkenteni kell. Amennyiben a szérumbikreatinin vagy a BUN megmagyarázhatatlan okból a kiindulási érték vagy a normálérték felső határának kétszeresére vagy e fölé emelkedik, akkor a következő ciklust el kell halasztani mindaddig, amíg az értékek vissza nem térnek a normál- vagy a kiindulási értékre, és az adagot a következő kezelési ciklus során 50%-kal csökkenteni kell (lásd 4.4 pont).

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

Idősek: Idős betegek esetén nincs ajánlás az adag specifikus módosítására. Mivel idős betegeknél gyakoribb a csökkent veseműködés, ezért ajánlatos lehet a vesefunkció ellenőrzése.

Gyermekek és serdülők: A Vidaza nem javasolt 18 év alatti gyermekek számára a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok elégtelensége miatt.

Laboratóriumi vizsgálatok

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

Az alkalmazás módja

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

Feloldás után a szuszpenziót nem szabad átszűrni.

A Vidaza feloldására és beadására vonatkozó részletes útmutatások a 6.6 pontban találhatóak.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni ismert túlérzékenység.

Előrehaladott rosszindulatú májtumorok (lásd 4.4 pont).

Szoptatás (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hematológiai toxicitás

Az azacitidin-kezelés során anaemia, neutropenia és thrombocytopenia jelentkezhet, különösen az első két ciklus során (lásd 4.8 pont). A teljes vérképet a terápiás válasz és a toxicitás felméréséhez szükség szerint, de legalább minden kezelési ciklus előtt meg kell vizsgálni. Az első ciklusban ajánlott adag beadását követően a 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 panaszokat és tüneteket is.

Májkárosodás

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

Vesekárosodás

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

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

A vesekárosodásban szenvedő betegeknél szoroson ellenőrizni kell a toxicitást, mivel az azacitidin és/vagy metabolitjai elsősorban a vesén keresztül választódnak ki (lásd 4.2 pont).

Laboratóriumi vizsgálatok

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

Szív- és tüdőbetegség

Azok a betegek, akiknek az anamnézisében súlyos pangásos szívelégtelenség, klinikailag instabil szívbetegség vagy tüdőbetegség szerepelt, nem vehettek részt a kulcsfontosságú klinikai vizsgálatban, ezért a Vidaza biztonságossága és hatásossága ezeknél a betegeknél nem megállapított.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

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

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

Szabályszerű interakciós vizsgálatokat nem végeztek az azacitidinnel.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

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

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat az azacitidin tekintetében. Az egereken végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert. Állatkísérletek eredményei és hatásmechanizmusa alapján terhesség alatt, különösen az első trimeszterben az azacitidin csak egyértelműen indokolt esetben alkalmazandó. Minden esetben

egyedileg kell mérlegelni a kezelés nyújtotta előnyöket a magzatra gyakorolt lehetséges kockázatokkal szemben.

Szoptatás

Nem ismeretes, hogy az azacitidin, illetve metabolitjai kiválasztódnak-e az emberi 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 hímek termékenységére gyakorolt mellékhatásai igazoltak (lásd 5.3 pont). A férfibetegeket tájékoztatni kell, hogy a kezelés alatt nem szabad gyermeknemzésre vállalkozniuk, valamint a kezelés alatt és azt követően legalább 3 hónapig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. A kezelés megkezdése előtt a férfibetegeknek javasolni kell a sperma elraktározását illetően tanácsadást felkeresniük.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a kezelés alatt nemkívánatos hatások, például fáradtság jelentkezhetnek. Ezért gépjárművezetés és gépek kezelése során elővigyázatosság ajánlott.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

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

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. fokú), illetve az injekció beadásának helyén fellépő reakciókról (77,1%, általában 1-2. súlyossági fokú) számoltak be.

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

Az alábbi táblázat az azacitidin-kezeléssel járó, klinikai vizsgálatok és a forgalomba hozatal utáni surveillance során észlelt mellékhatásokat tartalmazza.

A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
Fertőző betegségek és parazitaferőzések	pneumonia*, nasopharyngitis	neutropeniás sepsis*, felső légúti fertőzés, húgyúti fertőzés, cellulitis, sinusitis, pharyngitis, rhinitis, herpes simplex		
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	lázás neutropenia, neutropenia, leukopenia, thrombocytopenia, anaemia	csontvelő elégtelenség, pancytopenia		
Immunrendszeri betegségek és tünetek			túlérzékenység i reakciók	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	étvágytalanság	hypokalaemia		tumor lízis szindróma
Pszichiátriai kórképek		zavart állapot, szorongás, insomnia		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	szédülés, fejfájás	koponyaúri vérzés, letargia		
Szembetegségek és szemészeti tünetek		szemvérzés, conjunctivalis vérzés		
Érbetegségek és tünetek		hypertensio, hypotensio, haematoma		
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	dyspnoe	terhelésre jelentkező dyspnoe, pharyngolaryngeal is fájdalom		interstitialis tüdőbetegség
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hasmenés, hányás, székrekedés, hányinger, hasi fájdalom	gastrointestinalis 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, kiütés, ecchymosis	purpura, alopecia, erythema, maculás kiütések		

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
A csont-és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	ízületi fájdalom	izomfájdalom, musculoskeletalis fájdalom		
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		veseelégtelenség*, haematuria, emelkedett szérum kreatininszint	renalis tubularis acidosis	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	fáradtság, pyrexia, mellkasi fájdalom, az injekció beadásának helyén: erythema, fájdalom, reakció (közelebről nem meghatározott)	az injekció beadásának helyén: véraláfutások, haematoma, induráció, kiütés, pruritus, gyulladás, elszíneződés, csomó és vérzés. rossz közérzet		nekrózis (szövetelhalás) az injekció beadásának helyén
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		testsúlycsökkenés		

* = ritkán halálos kimenetelű eseteket jelentettek

Hematológiai mellékhatások

Az azacitidin-kezelés kapcsán leggyakrabban hematológiai mellékhatásokról, például thrombocytopeniáról, neutropeniáról és leukopeniáról számoltak be, amelyek súlyossága általában 3-as vagy 4-es fokú volt. Ezen események fellépésének kockázata nagyobb az első két ciklus során, ezt követően a gyakoriságuk csökken azoknál a betegeknél, akinél helyreállt a hematológiai funkció. A teljes vérkép rutinszerű ellenőrzése mellett a legtöbb hematológiai mellékhatást a következő azacitidin-kezelési ciklus elhalasztásával, neutropenia esetén profilaktikus antibiotikumok és/vagy növekedési faktorok (például G-CSF) alkalmazásával, illetve anaemia és thrombocytopenia esetén szükség szerint transfúziókkal kezelték.

Fertőzések

A myelosuppressio neutropeniához és a fertőzések fokozott kockázatához vezethet. Azacitidinnel kezelt betegeknél súlyos fertőzésekről számoltak be, például neutropeniás sepsisről (0,8%) és pneumoniáról (2,5%), melyek közül néhány halálos kimenetelű volt. A fertőzések kezelhetők antiinfektív szerekkel és a neutropeniára szupportív kezelésként adott növekedési faktorokkal (például G-CSF).

Vérzés

Azacitidinnel kezelt betegeknél vérzés léphet fel. Súlyos mellékhatásokról, például gastrointestinalis (0,8%) és koponyaüri vérzésről (0,5%) számoltak be. A betegeknél ellenőrizni kell a vérzésre utaló panaszokat és tüneteket, különösen azon betegeknél, akiknél a thrombocytopenia már korábban is fennállt vagy a kezelés hatására alakult ki.

Túlérzékenység

Az azacitidinnel kezelt betegeknél súlyos túlérzékenységi reakciókról (0,25%) számoltak be. Anaphylactoid reakció esetén az azacitidin-kezelést azonnal le kell állítani, és meg kell kezdeni a megfelelő tüneti kezelést.

A bőrt és a bőralatti szöveteket érintő mellékhatások

A bőrt és a bőralatti szöveteket érintő mellékhatások többsége az injekció beadásának területén jelentkezett. A kulcsfontosságú vizsgálat során e mellékhatások egyike sem igényelte az azacitidin-kezelés átmeneti vagy végleges leállítását, illetve az azacitidin adagjának csökkentését. A mellékhatások többsége az első két ciklus folyamán jelentkezett, és a további ciklusok során általában mérséklődött. A bőralatti szöveteket érintő mellékhatások (például az injekció beadásának helyén fellépő kiütés/gyulladás/pruritus, kiütés, erythema és bőrelváltozás) kísérő gyógyszerek, például antihisztaminok, kortikoszteroidok és nem szteroid gyulladásgátló gyógyszerek (NSAID) alkalmazását tehetik szükségessé.

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 székletlágylító szerek adásával.

Renális mellékhatások

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

Hepaticus mellékhatások

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

4.9 Túladagolás

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

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

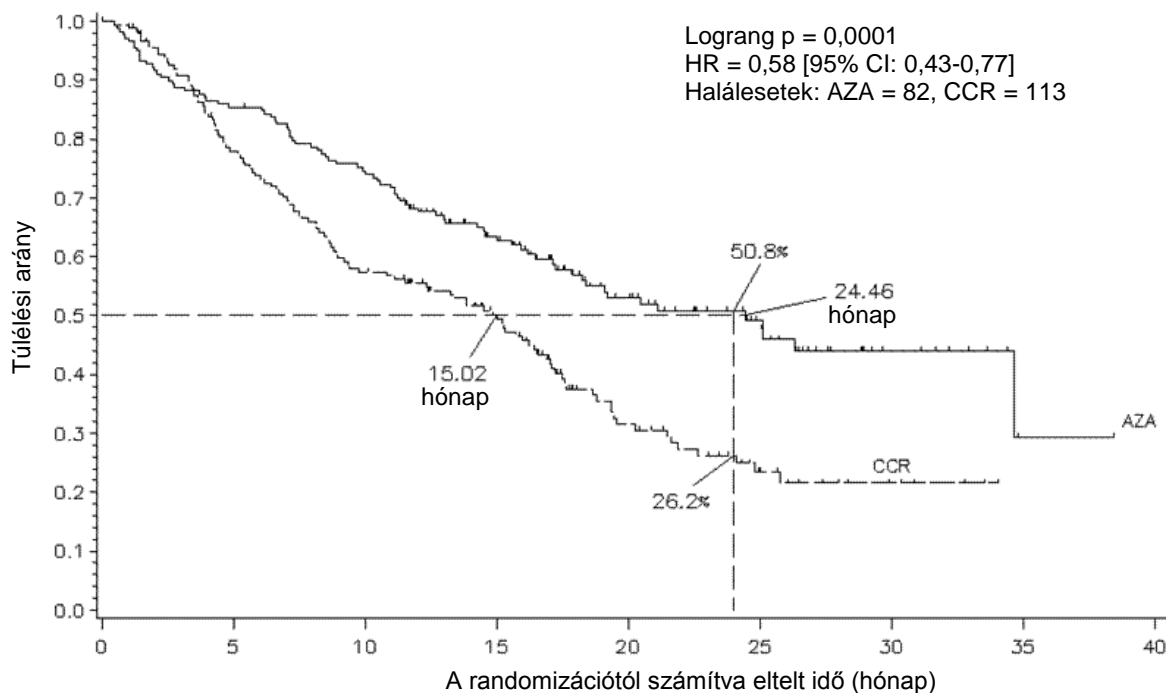
Hatásmechanizmus

Az azacitidin daganatellenes hatását feltételezhetően többféle módon fejti ki, beleértve a csontvelő kóros haemopoeticus sejteire 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-metiltranszferázok 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

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

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



kockázatnak kitétek száma

AZA	179	152	130	85	52	30	10	1	0
CCR	179	132	95	69	32	14	5	0	0

RÖVIDÍTÉSEK MAGYARÁZATA: AZA = azacitidin; CCR = hagyományos kezelési sémák (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, kisdózisú citarabin BSC-vel vagy standard indukciós kemoterápia BSC-vel).

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

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

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-transzfúzió mentes időszak hosszának medián értéke 13 hónap volt.

A klinikai választ a vizsgáló orvos vagy a Független Ellenőrző Bizottság (*Independent Review Committee, IRC*) állapította meg. A vizsgáló orvos által összes válaszként (teljes remisszió [*complete remission, CR*] + részleges remisszió [*partial remission, PR*]) értékelt eredmény 29%-ban fordult elő az azacitidin csoportban és 12%-ban az egyesített CCR-csoportban (p = 0,0001). Az AZA PH GL 2003 CL 001. számú vizsgálat során az IRC által összes válaszként (CR + PR) értékelt eredmény 7%-ban (12/179) fordult elő az azacitidin csoportban, szemben az egyesített CCR-csoport 1%-os (2/179) arányával (p = 0,0113). A terápiás válaszok az IRC és a vizsgáló orvos általi értékelésében jelentkező különbségek a Nemzetközi Munkacsoport (*International Working Group, IWG*) által felállított kritériumokból adódnak, amelyek a perifériás vérsejtszámok javulását és ezen javulás legalább 56 napon át tartó fennmaradását követelik meg. A túlélés szempontjából azoknál a betegeknél is igazolták a kezeléssel szembe fordított előnyt, akiknél nem lehetett teljes/részleges terápiás választ elérni az azacitidin-kezelést követően. Az IRC által meghatározott hematológiai javulást (nagyértékű vagy kismértékű) az azacitidin-kezelésben részesülő betegek 49%-ánál lehetett elérni, szemben az egyesített CCR kezelési csoportok betegeinek 29%-ával (p < 0,0001).

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az azacitidin farmakokinetikáját 75 mg/m² egyszeri adagok subcutan és intravénás beadását követően vizsgálták.

Felszívódás

Az azacitidin subcutan beadása után gyorsan felszívódott, a plazmában 0,5 óra (az első mintavétel ideje) elteltével érte el 750 ± 403 ng/ml-es csúcskoncentrációját. Az azacitidin abszolút

biohasznosulása subcutan beadást követően az intravénás alkalmazáshoz képest a görbe alatti terület (*area under the curve, AUC*) alapján körülbelül 89% volt.

Megoszlás

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

Metabolizmus

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

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

Kiválasztás

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

Különleges csoportok

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

Farmakogenomika

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

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

Egereken elvégzett korai embriotoxicitási vizsgálatok az intrauterin embrionális halálozás 44%-os gyakoriságát (az embrió fokozott gyakorisággal történő felszívódását) mutatták az organogenezis időszakában adott egyszeri intraperitoneális azacitidin injekciót követően. A kemény szájpád záródásakor vagy azelőtt azacitidinnel kezelt egereknél agyi fejlődési rendellenességeket mutattak ki. Patkányok esetében az azacitidin nem okozott mellékhatásokat, ha a beágyazódás előtt alkalmazták, az organogenezis idején adva azonban egyértelműen embriotoxikusnak bizonyult. Az organogenezis

idején okozott főtális rendellenességek közé az alábbiak tartoztak: központi idegrendszeri rendellenességek (exencephalia/encephalocele), végtagfejlődési rendellenességek (micromelia, dongaláb, syndactylia, oligodactylia) és egyebek (microphthalmia, micrognathia, gastroschisis, oedema és a bordák rendellenességei).

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mannit (E421)

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.3 és 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Port tartalmazó bontatlan injekciós üveg:

4 év

Feloldás után:

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

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

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

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A feloldott gyógyszerre vonatkozó tárolási előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Butil elasztomer dugóval és polipropilén műanyag gombbal ellátott alumínium zárólemezzel lezárt, színtelen, I-es típusú, üvegből készült 30 ml-es injekciós üveg.

Kiszerelés: 1 darab, 100 mg azacitidint tartalmazó injekciós üveg.

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

Ajánlások a biztonságos kezelésre vonatkozóan

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

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

A feloldás folyamata

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

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

A feloldott készítmény tárolása

Azonnali felhasználás esetén:

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

Későbbi felhasználás esetén:

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

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

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

Egyéni adag kiszámítása

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

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

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

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

Az alkalmazás módja

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

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

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

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/488/001

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

17/12/2008

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 GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJAI**
- B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT FELTÉTELEK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJAI

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Catalent UK Packaging Ltd.
Sedge Close
Headway, Great Oakley
Corby, Northhants NN18 8HS
Nagy-Britannia

Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Németország

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

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

B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK

- **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁRA NÉZVE KÖTELEZŐ FORGALMAZÁSI ÉS RENDELHETŐSÉGI FELTÉTELEK ILLETVE KORLÁTOZÁSOK**

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

- **FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK, TEKINTETTEL A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÁSOS HASZNÁLATÁRA**

Nem értelmezhető.

- **EGYÉB FELTÉTELEK**

A biztonságos gyógyszeralkalmazás (farmakovigilancia) rendszere

A Forgalomba Hozatali Engedély Jogosultjának kötelessége biztosítani, hogy a farmakovigilancia rendszere, melynek meg kell felelni a Forgalomba Hozatali Engedély Modul 1.8.1.-ben foglaltaknak, hozzáférhető és érvényes legyen a készítmény forgalomba helyezése előtt és mindaddig, amíg az forgalomban van.

Kockázatkezelési terv

A Forgalomba Hozatali Engedély Jogosultja kötelezi magát, hogy a Farmakovigilancia Tervben részletezett vizsgálatokat elvégzi, és további, a biztonságos gyógyszeralkalmazásra irányuló lépéseket tesz, melyek összhangban vannak a Forgalomba Hozatali Engedély Kockázatkezelési Terv (RMP) Modul 1.8.2.- 3.0 verziójában foglaltakkal és bármely ezt követő Kockázatkezelése Tervet érintő, a CHMP egyetértésével történő adatfrissítéssel.

A CHMP Irányelv humán gyógyszeralkalmazásokra vonatkozó Kockázatkezelési Rendszere alapján a soronkövetkező PSUR (Időszakos biztonságossági adatfrissítő jelentés) benyújtásával egyidőben bármely, adatai tekintetében frissített Kockázatkezelési Terv is benyújtandó.

Az adatok tekintetében frissített Kockázatkezelési Terv benyújtandó a következő esetekben is:

- Olyan új információ esetén, amely hatással lehet az aktuálisan elfogadott Biztonságossági Előírásra, Farmakovigilancia Tervre, vagy kockázat-minimalizálási tevékenységre
- A biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló újabb, meghatározó eredmények merülnek fel; ezen eredményeknek 60 napon belül elérhetőeknek kell lenniük.
- Az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Vidaza 25 mg/ml por szuszpenziós injekcióhoz
Azacitidin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Mannitot is tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por szuszpenziós injekcióhoz.
1 injekciós üveg – 100 mg

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

A feloldott készítmény 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 készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/488/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE 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

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

100 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Vidaza 25 mg/ml por szuszpenziós injekcióhoz Azacitidin

Mielőtt beadják Önnek ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy a nővért.

A betegtájékoztató tartalma:

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

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A VIDAZA ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A Vidaza hatóanyagként azacitidint tartalmaz, amely a rákos sejtek növekedését gátolja.

A Vidaza őssejttranszplantációra nem alkalmas felnőtt betegek alábbi betegségeinek kezelésére alkalmazható:

- nagy kockázatú mielodiszpláziás szindrómák (MDS), amelyek a csontvelő betegségeinek egyik olyan csoportjába tartoznak, amelyben a csontvelő túl kevés vörsejtet termel.
- krónikus mielomonocitás leukémia (CMML).
- akut mieloid leukémia (AML).

Ha kérdése van a Vidaza működésének módjával kapcsolatban, vagy hogy miért írták fel Önnek ezt a gyógyszert, beszéljen orvosával.

2. TUDNIVALÓK A VIDAZA ALKALMAZÁSA ELŐTT

Ne alkalmazza a Vidazát

- ha allergiás (túlérzékeny) az azacitidinre vagy a Vidaza egyéb összetevőjére (lásd 6. pont).
- ha előrehaladott májrákban szenved.
- ha szoptat.

A Vidaza fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

Mielőtt alkalmazná ezt a gyógyszert, beszéljen orvosával vagy a nővérrel, ha az alábbiak valamelyike fennáll Önnél:

- a normálnál alacsonyabb vérlemezke-, vörösvértest- vagy fehérvérsejtszám.
- vesebetegség.
- májbetegség.

Beszéljen orvosával vagy a nővérrel, mielőtt megkapná a Vidazát amennyiben nem biztos benne, hogy a fentiek bármelyike vonatkozik-e Önre.

A Vidaza nem javasolt 18 év alatti gyermekek és serdülők számára.

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

Kérjük, hogy a Vidaza-kezelésben részesülő férfiak olvassák el alább a „Terhesség és szoptatás” című részt.

A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a nővért a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket és a gyógynövénykészítményeket is. Erre azért van szükség, mert a Vidaza befolyásolhatja néhány egyéb gyógyszer hatását. Ezenkívül néhány egyéb gyógyszer befolyásolhatja a Vidaza hatását.

Terhesség és szoptatás

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

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

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

A Vidazát tilos alkalmazni a szoptatás idején. Nem ismert, hogy a Vidaza bejut-e az anyatejbe, ezért a kezelés ideje alatt tilos szoptatnia csecsemőjét.

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

Beszéljen orvosával ha a kezelés megkezdése előtt szeretné elraktároztatni spermáját.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Néhányan fáradtnak érezhetik magukat a Vidaza beadását követően. Ha ez előfordul Önnel, ne vezessen gépjárművet és ne használjon szerszámokat vagy kezeljen gépeket.

3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI A VIDAZÁT?

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

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

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

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy a nővért.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

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

Azonnal szóljon orvosának, ha a következő mellékhatások bármelyikét észleli:

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

A mellékhatások az alábbiakban meghatározott, különböző gyakorisággal alakulhatnak ki:

Nagyon gyakori:	10 kezelt beteg közül több mint egynél előfordul
Gyakori:	100 kezelt beteg közül 1-10 betegnél fordul elő
Nem gyakori:	1000 kezelt beteg közül 1-10 betegnél fordul elő
Ritka:	10 000 kezelt beteg közül 1-10 betegnél fordul elő
Nagyon ritka:	10 000 kezelt beteg közül kevesebb, mint 1-nél fordul elő
Nem ismert:	A rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg

Nagyon gyakori mellékhatások

- Csökkent vörösvértestszám (vérszegénység). Fáradtnak érezheti magát és sápadt lehet.
- Csökkent fehérvérsejt szám. Ezt láz kísérheti. Fokozott hajlama lehet a fertőzésekre is.
- Alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia). Ilyenkor hajlamosabb a vérzésre és véraláfutások kialakulására.
- Székrekedés, hasmenés, hányinger, hányás.
- Tüdőgyulladás.
- Mellkasi fájdalom, légszomj.
- Fáradtság.
- Az injekció beadásának helyén kialakuló reakció, például bőrpír, fájdalom vagy bőrreakció.
- Étvágytalanság.
- Ízületi fájdalmak.
- Véraláfutások.
- Kiütések.
- Vörös vagy lila foltok a bőr alatt.
- Hasi fájdalom.
- Viszketés.
- Láz.
- Orr- és torokfájás.
- Szédülés.
- Fejfájás.

Gyakori mellékhatások

- Koponyaűri vérzés.
- A vér baktériumok okozta fertőzése (szepszis). Ezt a vérben található fehérvérsejtek alacsony száma okozhatja.
- Csontvelő-elégtelenség. Ez a vörösvértestek és fehérvérsejtek, valamint a vérlemezkék alacsony számát eredményezheti.
- A vérszegénység egy olyan típusa, amikor a vörösvértestek és fehérvérsejtek, valamint a vérlemezkék száma is csökkent.
- Húgyúti fertőzés.
- Herpesz vírusfertőzés.
- Ínyvérzés, gyomor- vagy bélvérzés, vérzés a végbél környékéről aranyér miatt (hemorroidális vérzés), vérzés a szemen, vérzés a bőr alá vagy a bőr szövetei közé (vérömleny).
- Véres vizelet.
- Fekélyek a szájüregben illetve a nyelven.
- Elváltozások a bőrön az injekció beadásának helyén, például duzzanat, kemény csomó, véralfutások, bőrbe történő bevérzés (vérömleny), kiütés, viszketés és a bőr színének megváltozása.
- Bőrpír.
- Bőrfertőzés (cellulitisz).
- Az orr és a torok fertőzése, illetve torokfájás.
- Gyulladt vagy váladékozó orr, illetve orrmelléküregek (szinuszitisz).
- A káliumszint csökkenése a vérben.
- Magas vagy alacsony vérnyomás (hipertenzió vagy hipotenzió).
- Testmozgáskor jelentkező légszomj.
- Fájdalom a torokban és a gégében.
- Emésztési zavar.
- Testsúlycsökkenés.
- Letargia.
- Általános rossz közérzet.
- Izomfájdalmak.
- Szorongás vagy álmatlanság (inszomnia).
- Zavart állapot.
- Hajhullás.
- Veseelégtelenség.
- Kiszáradás.

Nem gyakori mellékhatások

- Allergiás (túlérzékenységi) reakció.
- Álmoság.
- Reszketés.
- Májelégtelenség.

Ritka mellékhatások

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

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy a nővért.

5. HOGYAN KELL A VIDAZÁT TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az injekciós üveg címkéjén és a dobozon feltüntetett lejáratási idő után ne alkalmazza a Vidazát. A lejáratási idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A Vidaza tárolása orvosa vagy a gyógyszerész feladata. Ők felelnek a fel nem használt Vidaza-készítmény megfelelő megsemmisítéséért is.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a Vidaza

- A készítmény hatóanyaga az azacitidin. 1 injekciós üveg 100 mg azacitidint tartalmaz. 4 ml injekcióhoz való vízzel történő feloldást követően a feloldott szuszpenzió 25 mg/ml azacitidint tartalmaz.
- Egyéb összetevő a mannit (E421).

Milyen a Vidaza készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

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

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és gyártó

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

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Németország
VAGY

Catalent UK Packaging Limited
Sedge Close
Headway
Great Oakley
Corby
Northamptonshire
NN18 8HS
Nagy-Britannia
VAGY

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

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma

A gyógyszerről részletes információ illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján található: <http://www.ema.europa.eu/>.

<-----

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak:

Ajánlások a biztonságos kezelésre vonatkozóan

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

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

Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a „A feloldás folyamata” cím alatt szereplő gyógyszerekkel keverhető.

A feloldás folyamata

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

1. A következő eszközöket kell előkészíteni:
 - Az azacitidint tartalmazó injekciós üveg(ek)et; az injekcióhoz való vizet tartalmazó injekciós üveg(ek)et; nem steril gumikesztyűket;
 - Alkoholos tamponokat; tűvel/tűkkel ellátott 5 ml-es injekciós fecskendő(ke)t.
2. Fel kell szívni 4 ml injekcióhoz való vizet a fecskendőbe, ügyelve a fecskendőben rekedt összes levegő eltávolításra.
3. A 4 ml injekcióhoz való vizet tartalmazó fecskendő tűjét át kell szűrni az azacitidin injekciós üveg gumidugóján keresztül, és ezt követően be kell fecskendezni a 4 ml injekcióhoz való vizet az injekciós üvegbe.
4. A fecskendő és a tű eltávolítása után erőteljesen össze kell rázni az injekciós üveget, amíg homogén felhős szuszpenzió nem képződik. Feloldás után a szuszpenzió milliliterenként 25 mg azacitidint (100 mg/4 ml) tartalmaz. A feloldott készítmény homogén, felhős szuszpenzió, amely nem tartalmaz agglomerátumokat. A szuszpenziót ki kell dobni, ha nagyméretű részecskéket vagy agglomerátumokat tartalmaz. Feloldása után a szuszpenziót nem szabad átszűrni, mert a szűrés eltávolíthatja a hatóanyagot. Számolni kell azzal, hogy néhány adapterben, tűskében és zárt rendszerben szűrők találhatóak, ezért ilyen rendszerek nem alkalmazhatók a feloldott gyógyszer beadásához.
5. A gumitetőt meg kell tisztítani, és egy tűvel ellátott új fecskendőt kell beleszűrni. Az injekciós üveget ezután fejjel lefelé kell fordítani, ügyelve rá, hogy a tű hegye a folyadék szintje alatt legyen. Ezután a megfelelő adaghoz szükséges mennyiségű gyógyszer felszívásához vissza kell húzni a dugattyút, gondoskodva a fecskendőben rekedt levegő eltávolításáról. Ezután a tűt a fecskendővel együtt ki kell húzni az injekciós üvegből, és a tűt ki kell dobni.
6. Ezután egy új subcutan injekcióhoz való tűt (25-gauge méretű javasolt), kell stabilan a fecskendőhöz csatlakoztatni. A tűt az injekció beadásának helyén fellépő reakciók előfordulási gyakoriságának csökkentése érdekében nem szabad légteleníteni az injekció beadása előtt.

7. Ha szükséges (100 mg feletti adagok esetén), meg kell ismételni a szuszpenzió elkészítésének valamennyi fenti lépését. A 100 mg-nál (4 ml) nagyobb adagokat két fecskendőbe két egyenlő adagra kell osztani (például 150 mg-os adag = 6 ml, 2 fecskendő, fecskendőnként 3–3 ml).
8. Az adagolófecskendő tartalmát közvetlenül beadás előtt reszuszpendálni kell. A szuszpenzió hőmérsékletének a beadás időpontjában körülbelül 20°C - 25°C-nak kell lennie. A reszuszpendáláshoz erőteljesen görgesse a fecskendőt két tenyere között, amíg homogén, felhős szuszpenziót nem kap. A szuszpenziót ki kell dobni, ha nagyméretű részecskéket vagy agglomerátumokat tartalmaz.

A feloldott készítmény tárolása

Azonnali felhasználás esetén:

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

Későbbi felhasználás esetén:

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

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

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

Egyéni adag kiszámítása

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

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

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

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

Az alkalmazás módja

Feloldás után a szuszpenziót nem szabad átszűrni.

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

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

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

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.