

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VIDAZA® 100 mg SC enjeksiyonluk süspansiyon için toz içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir flakon 100 mg azasitidin içerir.

Hazırlama sonrası elde edilen süspansiyon her mL’de 25 mg azasitidin içerir.

Yardımcı madde:

Yardımcı maddeler için 6.1’e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk süspansiyon için toz.

Beyaz liyofilize toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Vidaza hematopoietik kök hücre transplantasyonuna uygun olmayan yetişkin hastalarda :

- Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi’ne (IPSS) göre intermediate 2 ve yüksek risk miyelodisplastik sendrom (MDS)
- Miyeloproliferatif bozukluk olmaksızın kemik iliği blastı %10-29 arasında olan kronik miyelomonositer lösemi (KMML)
- Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırmasına göre %20-30 blast ve çoklu serili displazisi olan akut miyeloid lösemi (AML)

tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Vidaza tedavisi kemoterapötik ajanlar konusunda tecrübeli bir hekim tarafından başlanmalı ve izlenmelidir. Hastalara, tedavi öncesinde bulantı ve kusmaya karşı antiemetik premedikasyonu uygulanmalıdır.

Dozaj:

İlk tedavi siklusunda tavsiye edilen başlangıç dozu tedavi öncesi hematoloji laboratuvar değerlerinden bağımsız olarak, tüm hastalar için vücut yüzey alanına göre 75 mg/m² dozunda olmalı, subkutan olarak 7 gün boyunca yapılan enjeksiyonları takiben 21 günlük bir ara verilmelidir (28 gün süren tedavi siklusu).

Hastaların en az 6 siklus tedavi alması önerilir. Hasta tedaviden fayda gördüğü sürece ya da hastalıkta ilerleme görülünceye kadar tedavi devam ettirilmelidir.

Hastalar hematolojik yanıt/toksisite ve renal toksisite açısından izlenmelidir (bakınız bölüm 4.4); bir sonraki siklusa başlarken erteleme ya da aşağıda belirtildiği şekilde doz azaltımı gerekebilir.

Hematolojik Toksikite Nedeniyle Doz Ayarlaması:

Hastanın trombosit sayısı $\leq 50.0 \times 10^9/l$ ve/veya mutlak nötrofil sayısı (MNS) $\leq 1 \times 10^9/l$ ise, hematolojik toksisite bir siklus içerisinde ulaşılan "en düşük değer" olarak tanımlanmaktadır.

İyileşme ise hematolojik toksisite gözlenen hücre serilerinde başlangıç değerleri ile en düşük değer arasındaki farkın en az yarısı kadar bir artışın olma hali olarak tanımlanır. (iyileşme \geq En düşük sayım + (0.5 x [Başlangıç sayım – En düşük sayım])).

Tedavi öncesi başlangıca göre kan sayımı değerleri düşmemiş hastalarda (örneğin beyaz kan hücresi – BKH - $\geq 3.0 \times 10^9/l$ ve MNS $\geq 1.5 \times 10^9/l$ ve trombosit $\geq 75.0 \times 10^9/l$

Vidaza tedavisine bağlı olarak hematolojik toksisite ortaya çıkarsa, bir sonraki tedavi siklusu trombosit sayısı ve MNS değerleri düzeline kadar ertelenmelidir. 14 Gün içerisinde değerlerde iyileşme sağlanırsa herhangi bir doz değişikliğine gerek yoktur. Ancak 14 gün içerisinde iyileşme sağlanamazsa bu durumda aşağıdaki tabloya göre doz azaltılması yapılmalıdır. Doz ayarlamalarını takiben siklus 28 güne döndürülmelidir.

En Düşük Sayım		14 gün içerisinde değerlerde düzelme olmazsa bir sonraki sikluda verilebilecek doz miktarı
MNS ($\times 10^9/l$)	Trombosit ($\times 10^9/l$)	
≤ 1.0	≤ 50.0	% 50
> 1.0	> 50.0	% 100

*İyileşme = Sayım \geq En düşük sayım + (0.5 x [Başlangıç sayım – En düşük sayım])

Tedavi öncesi başlangıca göre kan sayımı değerleri düşmüş hastalarda (örneğin beyaz kan hücresi – BKH - $< 3.0 \times 10^9/l$ veya MNS $< 1.5 \times 10^9/l$ veya trombosit $< 75.0 \times 10^9/l$

Vidaza tedavisini takiben BKH ya da MNS ya da trombosit sayısında, uygulama öncesine göre \leq %50 bir azalma ya da %50'den fazla olmasına rağmen herhangi bir hücre seri farklılaşmasında iyileşme görülmesi durumunda doz ayarlamasına ya da tedavinin ertelenmesine gerek yoktur.

Eğer BKH ya da MNS ya da trombosit sayısındaki azalma uygulama öncesine göre %50'den fazla ise ve herhangi bir hücre seri farklılaşmasında iyileşme görülmemesi durumunda Vidaza tedavisinin bir sonraki siklusu, trombosit sayısı ve MNS düzeline kadar ertelenmelidir. 14 Gün içerisinde iyileşme sağlanırsa herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur. Ancak 14 gün süresinde bir düzelme gözlenmemesi durumunda kemik iliği hücre yapısı değerlendirilmelidir. Eğer kemik iliği hücre düzeyi $>$ %50 ise doz değişikliğine gerek yoktur. Kemik iliği hücre düzeyi \leq %50 ise tedavi ertelenmeli ve doz aşağıdaki tabloya göre azaltılmalıdır:

Kemik İliği Hücre Düzeyi	14 Gün içerisinde değerlerde düzelme izlenmezse yapılması gereken doz değişikliği (%)	
	İyileşme* ≤21 Gün	İyileşme* > 21 Gün
%15-50	%100	%50
< %15	%100	%33

*İyileşme = Sayım ≥ en düşük sayım + (0.5 x [Başlangıç sayım – en düşük sayım])

Doz ayarlamalarını takiben siklus 28 güne döndürülmelidir.

Özel Popülasyonlar:

Böbrek Yetmezliği:

Böbrek fonksiyonları azalmış olan hastalarda yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Ciddi organ hasarı bulunan hastalar advers olaylar için dikkatle izlenmelidir. Tedavi öncesinde böbrek yetmezliği olan hastalarda (örneğin serum kreatinin ya da kan üre değerleri [BUN] normalin ≥ 2 katı olan hastalar ya da serum bikarbonatı 20 mmol/l'ün altında olan hastalar) başlangıç dozu için spesifik bir değişiklik önerilmemektedir; takip eden doz değişiklikleri hematolojik ve renal laboratuvar değerlerine göre yapılmalıdır. Eğer serum bikarbonat düzeyinde nedeni açıklanamayan bir şekilde 20 mmol/l'nin altında azalma ortaya çıkarsa, bir sonraki siklusta doz %50 azaltılmalıdır. Eğer serum kreatinin ya da BUN değerleri açıklanamayan bir şekilde başlangıç değerlerinin ≥ 2 kat üzerine ve normal değerlerin en üst sınırı (ULN)'na çıkarsa, değerler normale ya da başlangıç değerlerine dönene kadar bir sonraki siklus ertelenmeli ve takip eden tedavi siklusunda doz %50 azaltılmalıdır (bakınız bölüm 4.4).

Karaciğer Yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda yapılmış çalışma bulunmamaktadır (bakınız bölüm 4.4). Ciddi karaciğer yetmezliği bulunan hastalar advers olaylar için dikkatlice izlenmelidir. Tedaviye başlamadan önce karaciğer yetmezliği olan hastalarda başlangıç dozu için spesifik bir doz değişikliği önerilmemektedir; takip eden doz değişiklikleri hematolojik laboratuvar değerleri üzerinden yapılmalıdır. İleri evre malign hepatik tümörü olan hastalarda Vidaza kontrendikedir (bakınız bölüm 4.3 ve 4.4).

Yaşlı Hastalar:

Yaşlı hastalar için spesifik bir doz ayarlaması önerilmemektedir. Yaşlılarda böbrek fonksiyonları zaten azaldığı için böbrek fonksiyonlarının izlenmesi yararlı olabilir.

Çocuklar ve Adölesanlar:

Yeterli güvenilirlik ve etkililik verisi bulunmadığından 18 yaş altındaki çocuklar ve adölesanlarda Vidaza kullanımı önerilmemektedir.

Laboratuvar Testleri:

Tedaviye başlamadan ve her tedavi siklusu öncesinde; karaciğer fonksiyon testleri, serum kreatinin ve serum bikarbonat seviyeleri ölçülmelidir. Tam kan sayımı tedaviye başlamadan önce ve hem yanıtı hem de toksisiteyi izlemek amacıyla gerektiğinde ama en azından her siklus öncesinde yapılmalıdır.

Uygulama Yöntemi:

Sulandırılmış Vidaza: üst kol bölgesi, uyluk ya da karına subkutan olarak enjekte edilmelidir. Enjeksiyon yerleri dönüşümlü olarak değiştirilmelidir. Yeni enjeksiyonlar bir öncekinden en az 2.5 cm uzağa yapılmalı ve kesinlikle hassasiyet, çürük, kızarıklık ya da sertleşme olan bölgelere uygulanmamalıdır. Sulandırıldıktan sonra süspansiyon filtre edilmemelidir. Vidaza için sulandırma ve uygulama prosedürü için detaylı talimatlar bölüm 6.6'da verilmiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Azasitidin veya herhangi bir bileşenine aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- İlerlemiş malign karaciğer tümörü olan hastalarda (bkz. bölüm 4.4),
- Laktasyonda (bkz. bölüm 4.6).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hematolojik toksisite

Azasitidin ile tedavi, özellikle ilk 2 siklus sırasında (bkz. bölüm 4.8), anemi, nötropeni ve trombositopeni ile birlikte. Cevap ve toksisiteyi izlemek gerekli olduğu için, en az her tedavi siklusundan önce tam kan sayımları yapılmalıdır. İlk siklus için önerilen dozun uygulanmasından sonra, en düşük sayımlara ve hematolojik cevaba dayanarak (bkz. bölüm 4.2), daha sonraki sikluslar için doz azaltılabilir veya uygulama geciktirilebilir.

Hastalara derhal febril ataklarını bildirmeleri tavsiye edilmelidir. Ayrıca hastalara ve doktorlara kanama belirtileri ve semptomları için dikkatli olmaları tavsiye edilir.

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Metastatik hastalığa bağlı olarak büyük tümör yükü olan, özellikle albumin alt sınır değeri <30 g/L olan hastalarda, azasitidin tedavisi sırasında ilerleyen karaciğer koması ve ölüm seyrek olarak rapor edilmiştir. Azasitidin, ilerlemiş malign karaciğer tümörleri olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Böbrek yetmezliği

Kemoterapötik ajanlarla birlikte i.v. azasitidin ile tedavi edilen hastalarda serum kreatinin düzeyi artışı, böbrek yetmezliği ve ölümlü sonuçlanan böbrek fonksiyon bozuklukları bildirilmiştir. Ek olarak, alkali idrar ve hipokalemi (serum potasyumu < 3mmol/L) ile birlikte serum bikarbonatlarının <20 mmol/L'ye düşmesi olarak tanımlanan renal tübüler asidoz, azasitidin ve etoposid ile tedavi edilen 5 kronik miyeloid lösemi (KML) hastasında gelişmiştir. Serum kreatinin veya BUN seviyelerinde açıklanamayan artışlar veya serum bikarbonatta azalmalar (<20 mmol/L) oluşur ise, dozaj azaltılmalı veya uygulama geciktirilmelidir (bkz. bölüm 4.2)

Hastalar, oligüri ve anüri durumunda derhal doktorlarını bilgilendirmeleri konusunda uyarılmalıdırlar.

Azasitidin ve/veya metabolitleri esas olarak böbrekten atıldığı için böbrek yetmezliği olan hastalar yakından izlenmelidir (bkz. bölüm 4.2)

Laboratuvar Testleri:

Tedavinin başlamasından ve her tedavi siklusundan önce karaciğer fonksiyon testleri, serum kreatinin ve serum bikarbonat düzeyleri belirlenmelidir.

Tedavinin başlamasından önce ve en az her tedavi siklusundan önce, cevap ve toksisiteyi izlemek gerekli olduğu için tam kan sayımları yapılmalıdır.

Kalp ve akciğer hastalığı

Ciddi konjestif kalp yetmezliği, klinik olarak stabil olmayan kalp hastalığı veya akciğer hastalığı olan hastalar klinik çalışmaya (AZA-001) alınmamıştır ve bu yüzden VIDAZA'nın bu hastalarda güvenliği ve etkililiği saptanamamıştır. Bilinen bir kalp veya akciğer hastalığı geçmişi olan hastalarda yapılan bir klinik çalışmadan alınan yeni veriler, Vidaza ile kardiyak olayların insidansında önemli bir artış olduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu nedenle, bu hasta grubunda Vidaza kullanırken dikkatli olunması önerilir. Vidaza ile tedavi öncesinde ve tedavi sırasında kardiyopulmoner değerlendirme yapılması düşünülmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

In vitro verilere göre sitokrom P450 izoenzimleri (CYP'ler), UDP-glukuronoziltransferazlar (UGT'ler), sulfotransferazlar (SULT'ler) ve glutatyon transferazların (GST'ler) azasitidin metabolizmasında yer almadığı görülmektedir; bu nedenle bu metabolik enzimler ile ilişkili *in vivo* etkileşim olasılığının olmadığı düşünülmektedir.

Azasitidin sitokrom P 450 enzimleri üzerinde klinik olarak önemli inhibitör veya indükleyici etkisi olası değildir (bkz bölüm 5.2).

Azasitidin ile klinik ilaç etkileşme çalışmaları yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar ve erkekler tedavi sırasında ve tedaviden sonraki 3 aya kadar etkili kontrasepsiyon yöntemi kullanmalıdırlar.

Gebelik dönemi

Azasitidin, gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri yoktur. Fareler üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesi olduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlardaki potansiyel riski bilinmemektedir. Azasitidin, hayvan çalışmalarından elde edilen sonuçlara ve mekanizmasına dayanarak gebelik sırasında, özellikle ilk trimesterde, kesinlikle gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır. Tedavinin anne için avantajları fötüs için olası risklerine karşı her vak'a için tartışılarak karar verilmelidir.

Laktasyon dönemi

Azasitidin veya metabolitlerinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emzirilen bebekte ciddi advers reaksiyon potansiyeli nedeniyle, azasitidin tedavisi sırasında emzirme kontrendikedir.

Üreme yeteneği /Fertilite

İnsanlarda azasitidin fertilite üzerindeki etkisine dair herhangi bir veri yoktur. Hayvanlarda azasitidin erkek fertilitesi üzerinde advers etkileri görülmüştür (bkz. bölüm 5.3).

Erkeklerle tedavi alırken baba olmamaları ve tedavi sırasında ve tedaviden sonraki 3 aya kadar etkili kontrasepsiyon kullanmaları tavsiye edilmelidir. Tedaviye başlamadan önce erkek hastalara spermlerini saklamak üzere danışman aramaları tavsiye edilmelidir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanmaya olan etkilerini belirlemek için herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bununla beraber, azasitidin tedavisi sırasında yorgunluk gibi istenmeyen etkilerin oluşabileceği konusunda hastalar bilgilendirilmelidir. Bu nedenle, araç ve makine kullanırken dikkatli olunması önerilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Hastaların %97'sinde VIDAZA uygulaması ile ilişkili advers reaksiyonlar oluşmuştur.

Azasitidin tedavisi ile çok yaygın görülen advers reaksiyonlar trombositopeni, nötropeni ve lökopeniyi (genellikle Derece 3-4) içeren hematolojik reaksiyonlar (% 71.4), bulantı, kusmayı (genellikle Derece1-2) içeren gastrointestinal olaylar (%60.6) veya enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarıdır (%77.1; genellikle Derece 1-2).

Bir klinik çalışmadan (AZA PH GL 2003 CL 001) ve ayrıca bunu destekleyen diğer çalışmalardan (CALGB 9221 ve CALGB 8921) rapor edilen çok yaygın görülen ciddi advers reaksiyonlar (>%2) febril nötropeni (%8.0) ve anemidir (%2.3). Daha az sıklıkta bildirilen diğer ciddi advers reaksiyonlar nötropenik sepsis ve bazen ölümcül sonuçları olabilen pnömoni gibi enfeksiyonlar, trombositopeni ve kanama olaylarını (örneğin serebral kanama) içermektedir.

Aşağıdaki tablo azasitidin tedavisi ile ilişkili olabilecek advers reaksiyonları içermektedir. Sıklıklar, klinik çalışmalara ve pazarlama sonrası gözlemlere dayanmaktadır.

Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır: çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ - $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her bir sıklık grubu içinde istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasına göre verilmiştir.

Sistem Organ Sınıfı	Çok yaygın (≥%10)	Yaygın (≥%1-<%10)	Yaygın olmayan (≥%0.1-<%1)	Seyrek (≥1/10.000- <1/1000)
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Pnömoni* Nazofarenjit	Nötropenik sepsis* Üst solunum yolları enfeksiyonu Selülit İdrar yolu enfeksiyonu Sinüzit Farenjit Rinit Herpes simplex		
Kan ve lenfatik sistem hastalıkları	Febril nötropeni Nötropeni Lökopeni Trombositopeni Anemi	Kemik iliği hastalığı Pansitopeni		
Bağışıklık sistemi hastalıkları			Aşırı duyarlılık reaksiyonları	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Anoreksi	Hipokalemi		Tümör lizis sendromu
Psikiyatrik hastalıklar		Konfüzyonel durum Anksiyete Uykusuzluk		
Sinir sistemi hastalıkları	Baş dönmesi Baş ağrısı	İntrakraniyal kanama Letarji		
Göz hastalıkları		Göz kanaması Konjunktival kanama		
Vasküler hastalıklar		Hipertansiyon Hipotansiyon Hematom		
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Dispne	Efor dispnesi Faringolaringeal ağrı		İnterstisyel akciğer hastalığı

* Nadir olarak ölümcül vakalar rapor edilmiştir.

Sistem Organ Sınıfı	Çok yaygın (≥%10)	Yaygın (≥%1-<%10)	Yaygın olmayan (≥%0.1-<%1)	Seyrek (≥1/10.000- <1/1000)
Gastrointestinal hastalıklar	İshal Kusma Kabızlık Bulantı Karın ağrısı	Gastrointestinal kanama Hemoroidal kanama Stomatit Diş eti kanaması Dispepsi		
Hepato-bilier hastalıkları			Karaciğer yetmezliği* İlerleyen hepatik koma	
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Peteşi Kaşıntı, döküntü Ekimoz	Purpura Alopesi Eritem Maküler döküntü	Akut febril nötrofilik dermatozis	
Kas-iskelet bozuklukları ve bağ dokusu hastalıkları	Artralji	Miyalji Kas-iskelet ağrısı		
Böbrek ve idrar hastalıkları		Böbrek yetmezliği* Hematüri Serum kreatinin düzeyinde artış	Renal tübüler asidoz	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yorgunluk Pireksi Göğüs ağrısı Enjeksiyon bölgesinde eritem Enjeksiyon bölgesinde ağrı Enjeksiyon bölgesinde reaksiyon (spesifik olmayan)	Enjeksiyon bölgesinde: morarma, hematoma, sertleşme, döküntü, kaşıntı, enflamasyon, renk bozulması, nodül ve kanama. Kırgınlık		Enjeksiyon bölgesinde nekroz
Laboratuvar bulguları		Kilo kaybı		

* Nadir olarak ölümcül vakalar rapor edilmiştir.

Hematolojik advers reaksiyonlar

Azasitidin tedavisi ile ilişkili olarak çok yaygın rapor edilen advers reaksiyonlar, genellikle 3. veya 4. dereceden trombositopeni, nütropeni ve lökopenidir.

Bu olayların olma riski daha çok ilk 2 siklus sırasındadır. daha sonra hematolojik fonksiyonun normale döndüğü hastalarda daha az sıklıkta oluşur. Çoğu hematolojik advers reaksiyonlar, tam kan sayımlarının rutin olarak izlenmesi ve bir sonraki siklusta azasitidin uygulamasının geciktirilmesi, nütropeni için profilaktik antibiyotikler ve/veya büyüme faktörü desteği (örneğin G-CSF) ve anemi veya trombositopeni için transfüzyonlar ile gerektiği gibi tedavi edilmektedir.

Enfeksiyonlar

Miyelosupresyon nütropeniye ve enfeksiyon riskinin artmasına neden olabilir. Azasitidin alan hastalarda nütropenik sepsis (%0.8) ve pnömoni (%2.5) gibi ciddi advers reaksiyonlar rapor edilmiştir. Enfeksiyonlar, nütropeni için anti-enfektif ajanlar ve büyüme faktör desteği (örneğin G-CSF) kullanımı ile kontrol altına alınabilir.

Kanama

Azasitidin alan hastalarda kanama görülebilir. Gastrointestinal kanama (%0.8) ve intrakraniyal kanama (%0.5) gibi ciddi advers reaksiyonlar rapor edilmiştir. Özellikle daha önceden trombositopenisi olan veya tedaviye bağlı trombositopenisi gelişen hastalar, kanama belirtileri ve semptomlara göre tedavi edilmelidir.

Aşırı duyarlılık

Azasitidin alan hastalarda ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları (% 0.25) rapor edilmiştir. Anafilaktik benzeri reaksiyon durumunda azasitidin tedavisi derhal kesilmelidir ve uygun semptomatik tedavi başlatılmalıdır.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Deri ve deri altı advers reaksiyonlarının çoğunluğu enjeksiyon bölgesi ile ilgilidir. Bu advers reaksiyonların hiçbiri azasitidin geçici veya kalıcı kesilmesine veya ana çalışmada azasitidin dozunun azaltılmasına neden olmamıştır. Advers reaksiyonlarının çoğunluğu ilk 2 siklus sırasında olmuştur ve sonraki sikluslar ile azalmaya yönelmiştir. Enjeksiyon bölgesinde döküntü/enflamasyon/pruritus, döküntü, eritem ve deri lezyonu gibi subkutan advers olaylar, antihistaminikler, kortikosteroidler ve non-steroidal anti-enflamatuarlar (NSAIDler) gibi ilaçların birlikte kullanımını gerektirebilir.

Gastrointestinal advers reaksiyonlar

Azasitidin tedavisi ile çok yaygın rapor edilen advers reaksiyonlar kabızlık, ishal, bulantı ve kusmadır. Bu advers reaksiyonlar, bulantı ve kusma için anti-emetikler; ishal için anti-diyaretikler ve kabızlık için laksatif ve/veya feçes yumuşatıcıları ile semptomatik olarak tedavi edilmelidirler.

Renal advers reaksiyonlar

Azasitidin ile tedavi edilen hastalarda, serum kreatinin değerlerinde artış ve hematüriden renal tübüler asidoz, renal yetmezlik ve ölüme kadar giden derecelerde böbrek bozuklukları rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Hepatik advers reaksiyonlar

Azasitidin tedavisi sırasında, metastatik hastalığa bağlı olarak tümör yükü çok olan hastalarda hepatik yetmezlik, ilerleyen hepatik koma ve ölüm gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Kardiyak olaylar

Kardiyovasküler veya pulmoner hastalık geçmişi olduğu bilinen hastaların dahil edildiği bir klinik çalışmadan alınan veriler, Vidaza ile tedavi edilen yeni AML teşhisi konmuş hastalarda kardiyak olaylarda istatistiki olarak önemli bir artış olduğunu göstermiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalar sırasında azasitidin ile doz aşımı bir vakada rapor edilmiştir. Hasta, önerilen başlangıç dozunun neredeyse 4 katı olan, yaklaşık 290 mg/m² tek bir i.v. dozu aldıktan sonra, hastada ishal, bulantı ve kusma görülmüştür.

Doz aşımı durumunda, hasta uygun kan sayımları yapılarak izlenmeli ve gerekli olduğu şekilde destekleyici tedavi almalıdır. Azasitidin doz aşımı için bilinen spesifik bir antidot yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik maddeler. Pirimidin analogları.

ATC kodu: L01BC07

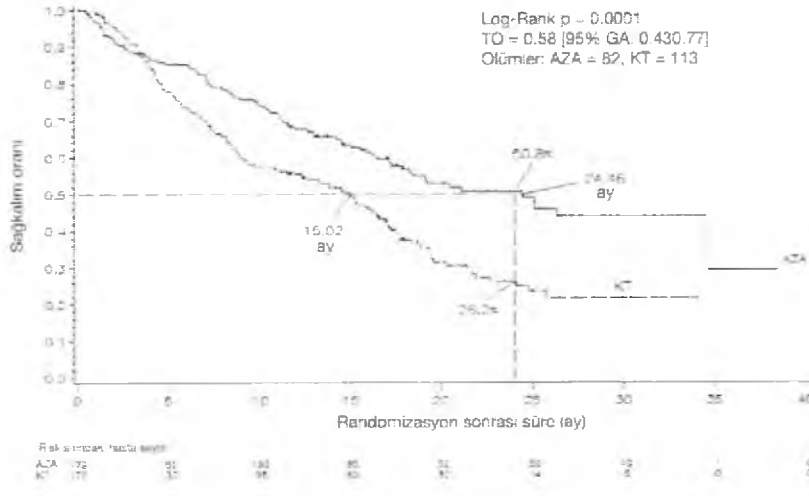
Etki mekanizması:

Azasitidin antineoplastik etkilerini, kemik iliğindeki anormal hematopoietik hücreler üzerinde sitotoksikite ve DNA'nın hipometilasyonu da dahil olmak üzere çoklu mekanizmalar ile gösterdiğine inanılmaktadır. Azasitidin sitotoksik etkileri şu mekanizmalardan kaynaklanıyor olabilir: DNA, RNA ve protein sentezinin inhibisyonu, RNA ve DNA'yla birleşme ve DNA yıkım yollarının aktivasyonu. Non-proliferatif hücreler azasitidine göreceli olarak dirençlidir. Azasitidin DNA'ya katılımı DNA metiltransferazlarının inaktivasyonu ve DNA'nın hipometilasyonu ile sonuçlanır. Normal hücre siklusu kontrolü, diferansiyasyonu ve ölüm yollarında görev alan anormal derecede metillenmiş genlerin DNA hipometilasyonu, genlerin yeniden ekspresyonu ve kanser-baskılayıcı fonksiyonların tamiri ile sonuçlanabilir. DNA hipometilasyonu ile azasitidin sitotoksik veya diğer aktivitelerinin klinik sonuçlar üzerindeki göreceli önemleri henüz bilinmemektedir.

Klinik etkililik ve güvenlilik:

VIDAZA'nın etkililiği ve güvenliliği uluslararası, çok merkezli, kontrollü, açık, randomize, paralel gruplu, Faz 3 karşılaştırmalı çalışmada incelenmiştir. Araştırmaya Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemine (UPSS) göre intermediate-2 ile yüksek riskli MDS ve Fransız Amerikan İngiliz (FAB) sınıflandırma sistemine göre ise RAEB, RAEB-T (%21-30 blast) ile mKMML olan MDS hastaları dahil edilmiş, sekonder MDS'si olan hastalar araştırmaya dahil edilmemiştir. Azasitidin (n= 179) konvansiyonel tedavi rejimleri (n=179) ile karşılaştırılmıştır. Konvansiyonel tedavi rejimleri, tek başına destek tedavi (n= 105), düşük doz sitarabin ve beraberinde destek tedavi (n= 49) veya standart indüksiyon kemoterapi ile destek tedaviden (n= 25) oluşmuştur.

Araştırmanın primer sonlanım noktası toplam sağ kalım süresidir. VIDAZA 7 gün boyunca günlük 75 mg/m² sc, 21 gün ara ile verilmiştir (28 günden oluşan tedavi siklusu). Bu tedaviye medyan 9 siklus (1-39 siklus aralığında) devam edilmiştir. 358 hasta (179 azasitidin ve 179 konvansiyonel tedavi rejimleri üzerinde yapılan ITT analizinde, VIDAZA ile medyan 24.46 aylık bir sağ kalıma karşı, konvansiyonel tedavi rejimi tedavisinde 15.02 aylık sağ kalım olduğu saptanmıştır. Aradaki fark 9.4 aydır. (p<0.0001). Azasitidin kullanan hastalarda iki yıllık sağ kalım oranı %50.8 iken; konvansiyonel tedavi rejimi hastalarında %26.2'dir (p< 0.0001).



UPSS (Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi) sitogenetik alt grup analiz edildiğinde, tüm gruplarda (iyi, orta, kötü sitogenetikli, monozomi 7 dahil) medyan genel sağ kalım açısından benzer sonuçlar. Yaş alt grupları analiz edildiğinde, tüm gruplarda medyan genel sağ kalımda bir artış gözlemlendi (<65 yaş, ≥65 yaş ve ≥75 yaş).

ANAHTAR: AZA= azasitidin; KT= konvansiyonel tedavi; GA= güvenlilik aralığı; TO= tehlike oranı

VIDAZA grubunda ölüm veya AML'ye dönüşüm için geçen medyan süre 13.0 ay iken; bu süre konvansiyonel rejim tedavisi alan grupta 7.6 aydır. VIDAZA 5.4 aylık avantaj sağlamış olup, p-değeri 0.0025'dir. Ayrıca, VIDAZA tedavisi sitopeni ve semptomlarında azalma ile birliktelik göstermiştir. Azasitidin grubunda, araştırmanın başında RBC transfüzyonuna bağımlı olan hastaların %45'i RBC transfüzyonundan bağımsız hale gelmiştir, bu oran konvansiyonel tedavi rejimi gruplarında %11.4'dir (p< 0.0001) RBC transfüzyonundan bağımsız kalma süreleri ise medyan 13 aydır.

Azasitidin grubunda elde edilen toplam yanıt (tam remisyon [TR] + parsiyel remisyon [PR]) %29 iken konvansiyonel tedavi rejimleri grubunda ise %12'dir (p= 0.0001). Azasitidin tedavisini takiben TR ve PR elde edilemeyen hastalarda da sağ kalımda avantaj gözlemlenmiştir. Bağımsız İnceleme Komitesinin yaptığı değerlendirmeye göre azasitidin alan hastaların %49'unda hematolojik iyileşme (major veya minör) tespit edilmiş olup bu oran kombine konvansiyonel tedavi rejimleri ile tedavi edilen hastalarda %29'dur (p< 0.0001).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Azasitidinin farmakokinetiği, tek 75 mg/m² subkütan ve intravenöz dozdan sonra incelenmiştir.

Emilim:

Azasitidin 0.5 saatte oluşan (ilk numune alma noktası) 750±403 ng/mL'lik pik plazma azasitidin konsantrasyonu ile sc uygulamadan sonra hızla absorbe edilmiştir.

Eğri altındaki alana dayanarak subkutan uygulama sonrası azasitidinin i.v. azasitidine rölatif olarak biyoyararlanımı yaklaşık %89'dur.

Dağılım:

IV uygulamanın ardından ortalama dağılım hacmi 76±26 L ve sistemik klirensi 147±47 L/saattir.

Biyotransformasyon:

In vitro verilere göre sitokrom P450 izoenzimleri (CYPler), UDP-glukuronoziltransferazlar (UGTler), sulfotransferazlar (SULTlar) ve glutasyon transferazların (GSTler) azasitidin metabolizmasında yer almadığı görülmektedir.

Azasitidin metabolizması, sitidin deaminaz aracılığı ile oluşan deaminasyon ve spontan olarak gelişen hidroliz ile gerçekleşmektedir. İnsan karaciğeri S9 fraksiyonlarında metabolit oluşumunun NADPH'dan bağımsız olduğu gözlenmiştir, bu durum metabolik basamakların sitozolik enzimler tarafından katalizlendiğine işaret etmektedir. İnsan hepatosit kültürleri üzerinde yapılan *in vitro* araştırmalar 1.0-100 µM azasitidin konsantrasyonlarının (yani klinik olarak elde edilebilecek konsantrasyonlardan yaklaşık 30 kat daha yüksek konsantrasyonlarda) sitokrom P450 izoenzimleri (CYP) olan "1A2, 2C19 veya 3A4 veya 3A5'i" indüklediğini göstermektedir. 100 µM azasitidin ile inkübe edilen bir seri P450 izoenziminde (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 3A4) inhibisyon oluşturmamıştır. Bu nedenle klinik olarak elde edilebilir azasitidin plazma konsantrasyonlarında enzim inhibisyonu olasılığı düşünülmemektedir.

Eliminasyon:

Azasitidin s.c. uygulamadan sonra 41±8 dakikalık ortalama eliminasyon yarılanma ömrü $t_{(1/2)}$ ile hızlı bir şekilde plazmadan atılır. Günde 1 defa 7 gün boyunca subkutan 75 mg/m² azasitidin uygulamasından sonra herhangi bir birikme oluşmaz.

Azasitidin ve/veya metabolitleri başlıca idrarla atılır.

¹⁴C-azasitidinin s.c. ve i.v. uygulamasının ardından, uygulanan radyoaktivitenin <%1'i feçes ile atılırken, % 50-85'i idrar ile atılır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Özel popülasyonlar:

Böbrek veya karaciğer yetmezliğinin (bkz bölüm 4.2), cinsiyetin, yaşın veya ırkın azasitidinin farmakokinetiği üzerine olan etkileri incelenmemiştir.

Farmakogenomikler:

Azasitidin metabolizması üzerinde bilinen sitidin deaminaz polimorfizmlerinin etkisi incelenmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Azasitidin *in vitro* bakteriyel ve memeli hücre sistemlerinde hem gen mutasyonlarını hem de kromozomal anomalileri indükler. Azasitidin potansiyel karsinojenitesi farelerde ve sıçanlarda incelenmiştir. Azasitidin 52 hafta boyunca haftada 3 defa intraperitoneal (i.p.) uygulandığında, dişi farelerde hematopoetik sistem tümörlerini indüklemiştir. 50 hafta süreyle i.p. olarak uygulanan azasitidin ile tedavi edilen farelerde lenforetiküler sistem, akciğer, süt bezi ve deri tümörlerinin insidansının arttığı görülmüştür. Sıçanlarda bir tümör oluşturma çalışmasında testiküler tümörlerin insidansı artmıştır.

Farelerde yapılan ilk embriyotoksitesite çalışmalarında, organogenezis sırasında azasitidin tek bir i.p. enjeksiyonundan sonra, intrauterin embriyonal ölüm %44 sıklıkta (artan rezorpsiyon) görülmüştür.

Azasitidin verilen farelerde, sert damağın kapanması sırasında veya kapanmasından önce beyinde gelişimsel anormallikler görülmüştür. Sıçanlara preimplantasyon sürecinde verildiğinde, azasitidin herhangi bir advers etki göstermemiştir; fakat organogenezis sırasında verildiğinde açıkça embriyotoksiktir. Organogenezis sırasında meydana gelen fetal anomaliler şunlardır: MSS anomalileri (eksensefali, ensefalosel), kol-bacak anomalileri (mikromeli, yumru ayak, sindaktili, oligodaktili) ve diğerleri (mikroftalmi, mikrognazi, gastroşizis, ödem ve kaburga anormallikleri).

Azasitidin, tedavi edilmemiş dişi fare ile çiftleşmeden önce erkek fareye uygulanması, fertilité azalması ve embriyonik ve postnatal gelişim sırasında yavrunun kaybı ile sonuçlanmıştır. Erkek sıçanlara verilmesi, testis ve epididimislerin ağırlığının azalması, sperm sayısının azalması, gebelik oranlarının azalması, çiftleşen dişilerde embriyoların kaybı ve anormal embriyo artışı ile sonuçlanmıştır (bkz. bölüm 4.4).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol (E421)

6.2. Geçimsizlikler

Bu ürün, bölüm 6.6'da belirtilen tıbbi ürünler dışındaki ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

Açılmamış toz flakonu: 48 ay

Hazırlandıktan sonra: Vidaza, buzdolabında saklanmayan enjeksiyonluk su ile hazırlandığında, hazırlanan tıbbi ürün 25°C'de 45 dakika ve 2-8°C'de 8 saat süre ile kimyasal ve fiziksel stabilitesini korur.

Hazırlanan tıbbi ürünün raf ömrü buzdolabında (2-8°C) saklanan enjeksiyonluk su ile uzatılabilir. Vidaza, buzdolabında (2-8°C) saklanan enjeksiyonluk su ile hazırlandığında, hazırlanan tıbbi ürün 2-8°C'de 22 saat süre ile kimyasal ve fiziksel stabilitesini korur.

Mikrobiyolojik açıdan hazırlanan ürün derhal kullanılmalıdır. Hemen kullanılmayacak ise, kullanım öncesi saklama süresi ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve buzdolabında saklanmayan enjeksiyonluk su ile hazırlandığında 2-8°C'de 8 saatten fazla

ve buzdolabında (2-8°C) saklanan enjeksiyonluk su ile hazırlandığında 2-8°C'de 22 saatten fazla olmamalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Hazırlanan tıbbi ürünün saklama koşulları için bölüm 6.3'e bakınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Butil kauçuk tıpa ve alüminyum kapak ile kapatılan, polipropilen plastik düğmesi olan renksiz Tip I 30 mL cam flakon

Ambalaj büyüklüğü: 1 flakon içinde 100 mg azasitidin.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanma talimatı

Güvenlik için öneriler: VIDAZA sitotoksik bir ilaçtır ve diğer potansiyel toksik bileşiklerde olduğu gibi, azasitidin süspansiyonlarını hazırlarken ve taşıırken dikkatli olunmalıdır.

Antikanser ilaçların imhası ve doğru şekilde tutulma prosedürleri uygulanmalıdır.

Hazırlanan azasitidin süspansiyonu cilt ile temas ederse, derhal ve iyice su ve sabun ile yıkanmalıdır. Mukus membranlarla temas eder ise, su ile iyice yıkanmalıdır.

Hazırlama prosedürü:

1. Aşağıdaki malzemeler hazırlanmalıdır:
 - Azasitidin flakonu: enjeksiyonluk su flakonu(ları); steril olmayan cerrahi eldiven;
 - Alkollü bezler; 5 mL'lik, iğneli enjeksiyon şırıngası(ları).
2. Şırıngaya 4 mL enjeksiyonluk su çekilmeli, şırıngada hiç hava olmamalıdır.
3. 4 mL enjeksiyonluk su içeren şırınganın iğnesi plastik kapaklı azasitidin flakonuna batırılmalı ve enjeksiyonluk su flakona enjekte edilmelidir.
4. İğne ve şırınga, azasitidin flakonundan çıkarıldıktan sonra azasitidin flakonu kuvvetle çalkalanarak bulanık, homojen bir süspansiyon elde edilmelidir. Bu noktada süspansiyonun her mL'sinde 25 mg azasitidin (100 mg/4 mL) bulunur. Oluşan ilaç homojen, bulanık bir süspansiyondur, herhangi bir topak içermemelidir. Eğer büyük partikül veya topak mevcutsa ürün atılmalıdır. Etkin maddeyi uzaklaştırabileceği için süspansiyonu filtre etmeyiniz. Bazı adaptörlerde, şırıngalarda ve doz sistemlerinde filtrelerin bulunduğu dikkate alınmalıdır. Bu nedenle, bu tip sistemler ilaç hazırlandıktan sonra uygulama için kullanılmamalıdır.
5. Azasitidin flakonunun plastik kapağı temizlenmeli ve yeni bir şırınga batırılmalıdır. Flakon ters döndürülmeli, iğne ucunun sıvı seviyesinin altında olduğundan emin olunmalıdır. Şırınganın pistonu çekilerek doz için gerekli miktarda ilaç çekilmeli ve şırıngada hava olmamasına dikkat edilmelidir. Daha sonra şırınga ve iğnesi flakondan çıkarılmalı ve şırınganın iğnesi atılmalıdır.

6. Şırıngaya yeni bir subkutan iğne ucu (25 ölçek önerilmektedir) takılır. Enjeksiyon bölgesinde lokal reaksiyon insidansını azaltmak için iğne ucu enjeksiyondan önce temizlenmemelidir.
7. 100 mg'dan yüksek dozlarda yukarıdaki basamaklar takip edilerek yeni ilaç süspansiyonu hazırlanır. 100 mg'dan (4 mL) yüksek dozlarda doz 2 şırıngaya eşit bölünmelidir (örneğin doz 150 mg= 6 mL ise 2 şırınganın her biri 3 mL süspansiyon içermelidir).
8. Dozlama yapılan şırınganın içerikleri hastaya uygulanmadan önce tekrar çalkalanmalıdır. Enjeksiyon sırasında süspansiyonun ısısı yaklaşık 20°C-25°C olmalıdır. Süspansiyon, bulanık bir görünüm elde edilene kadar iki el arasında kuvvetle yuvarlanarak çalkalanır. Büyük partikül veya topak mevcutsa ürün atılmalıdır.

VIDAZA süspansiyonu kullanılmadan hemen önce hazırlanmalı, oluşan süspansiyon 45 dakika içinde kullanılmalıdır. Süspansiyonun hazırlanmasından sonra 45 dakikadan daha uzun süre geçmesi halinde ilaç uygun şekilde atılmalı ve yeni bir doz hazırlanmalıdır. Alternatif olarak, süspansiyonun hastaya uygulanmadan önce hazırlanması gerektiği durumlarda hazır ilaç, hazırlandıktan hemen sonra buzdolabına (2-8°C) konulmalıdır. Süspansiyon bu şekilde buzdolabında maksimum 8 saat bekleyebilir. İlacın buzdolabında 8 saatten uzun süre kalması durumunda süspansiyon uygun şekilde atılmalı ve yeni bir doz hazırlanmalıdır.

Buzdolabında (2-8°C) saklanan enjeksiyonluk su ile hazırlandığında, hazırlandıktan sonra hemen buzdolabına (2-8°C) konulmalıdır. Süspansiyon buzdolabında en fazla 22 saat bekleyebilir. İlacın buzdolabında 22 saatten uzun süre kalması durumunda süspansiyon uygun şekilde atılmalı ve yeni bir doz hazırlanmalıdır.

Süspansiyonu içeren şırınga hastaya uygulanmadan önce 30 dakikaya varan sürelerde buzdolabı dışında bekletilerek ısısının yaklaşık 20-25°C'ye ulaşması sağlanmalıdır. Eğer buzdolabı dışında geçen bu süre 30 dakikayı geçerse süspansiyon uygun şekilde atılmalı ve yeni bir doz hazırlanmalıdır.

Tek dozun hesaplanması

Vücut yüzey alanına (VYA) göre toplam doz aşağıdaki şekilde hesaplanabilir:

$$\text{Toplam doz (mg)} = \text{Doz (mg/m}^2\text{)} \times \text{VYA (m}^2\text{)}$$

Aşağıda 1.8 m²'lik ortalama VYA değerine göre azasitidin dozlarının nasıl olması gerektiğine dair örnek bir tablo verilmiştir.

Doz mg/m ² (önerilen başlangıç dozunun %'si)	1.8 m ² 'lik VYA değerine göre toplam doz	Gereken flakon sayısı	Gerekli toplam süspansiyon hacmi
75 mg/m ² (%100)	135 mg	2 flakon	5.4 mL
37.5 mg/m ² (%50)	67.5	1 flakon	2.7 mL
25 mg/m ² (%33)	45 mg	1 flakon	1.8 mL

Uygulama şekli:

Süspansiyonu hazırladıktan sonra filtre etmeyiniz!

Hazırlanan VIDAZA subkutan olarak üst kola, uyluğa veya karna 25 ölçekli iğne kullanarak enjekte edilmelidir (45-90° açı ile iğneyi sokunuz).

4 mL`den büyük dozlar iki ayrı bölgeye enjekte edilmelidir.

Enjeksiyon yapılan alan değiştirilmelidir. Yeni enjeksiyonlar, eski enjeksiyon bölgesine en az 2.5 cm uzaklıkta yapılmalıdır ve asla yumuşak, morarmış, kırmızı ve sert olan yerlere enjeksiyon yapılmamalıdır.

“Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Er-Kim İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Gaziumurpaşa sok. Bimar Plaza No: 38 D: 4
Balmumcu 34349 Beşiktaş - İSTANBUL
Tel: (0212) 275 39 69 Faks: (0212) 211 29 77
e-mail: erkim@erkim-ilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

10.10.2007-123/18

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.10.2007

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

.../.../2013