

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: 100 mg mannitol (E421)

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, Dünya Sağlık Örgütü (WHO)’nun miyelodisplastik sendrom (MDS) sınıflandırılmasına göre aşırı blast artışı gösteren dirençli anemi tip I ve tip II (RAEB-1 ve RAEB-2) tedavisinde,

- Diğer miyelodisplastik sendrom alt tiplerinde eşlik eden sitogenetik kötü risk, ağır dishematopoiez, yoğun enfeksiyonlarla seyreden lökopeni, klinik kanamalara neden olabilecek trombositopeni ve transfüzyonlarla düzeltilemeyen derin refrakter anemi hallerinde endikedir.

- Hematopoitik kök hücre nakli adayı olmayan erişkin hastalarda kemik iliğinde blast artışı olan Kronik Miyelomonositer Lösemi (KMML) tedavisinde en fazla 4 kür olarak VIDAZA kullanılabilir.

- Hematopoitik kök hücre nakli adayı olmayan erişkin hastalarda kemik iliğinde her 3 seride displazi ve % 20-30 üzerinde blast artışı olan Akut Miyeloid Lösemi (AML) tedavisinde en fazla 4 kür olarak VIDAZA kullanılabilir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

VIDAZA tedavisine kemoterapötik ajanların kullanımında tecrübeli bir doktor tarafından başlanmalı ve izlenmelidir. Hastalara bulantı ve kusmaya karşı anti-emetik ilaçlar ile premedikasyon yapılmalıdır.

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi öncesindeki hematolojik laboratuvar değerlerinden bağımsız olarak, tüm hastalarda birinci tedavi siklusu için önerilen başlangıç dozu 75 mg/m^2 vücut yüzey alanı olup ilaç subkutan enjekte edilir. İlaç 7 gün boyunca her gün verildikten sonra, 21 gün ara verilir (28 günlük tedavi siklusları).

Tedaviye hasta yarar gördüğü sürece veya hastalık ilerleme gösterene kadar devam edilmelidir.

Hastalar hematolojik yanıt/toksisite ve renal toksisite (bkz. bölüm 4.4) açısından takip edilmelidir; aşağıda tarif edilen şekilde bir sonraki siklusun başlangıcının geciktirilmesi veya dozun azaltılması gerekebilir.

Hematolojik toksisite nedeniyle dozun düzenlenmesi

Bir siklus içinde trombosit sayısının $50.0 \times 10^9/L$ 'den ve/veya mutlak nötrofil sayısının (MNS), $1 \times 10^9/L$ 'den daha düşük olması hematolojik toksisite olarak tanımlanır.

İyileşme, hematolojik toksisitenin görüldüğü hücre dizisi (veya dizileri) sayısının şu formüle göre bulunan sayıya ulaşması olarak tanımlanır: hücre sayısı \geq en düşük hücre sayısı + $(0.5 \times [\text{başlangıç hücre sayısı} - \text{en düşük hücre sayısı}])$.

Kan hücre sayıları ilk tedaviden önce düşük olmayan (yani beyaz kan hücreleri (WBC) $> 3.0 \times 10^9/L$ ve MNS $> 1.5 \times 10^9/L$ ve trombositler $> 7.5 \times 10^9/L$) hastalar

VIDAZA tedavisini takiben hematolojik toksisite görülmesi halinde bir sonraki VIDAZA tedavi siklusu trombosit sayısı ve MNS iyileşene dek geciktirilmelidir. İyileşme 14 gün içinde meydana gelirse dozda ayarlama yapılmasına gerek yoktur. Ama 14 gün içinde iyileşme görülmezse doz, aşağıdaki tabloya göre azaltılmalıdır. Dozda yapılan düzenlemelerden sonra siklusun süresi tekrar 28 gün olarak ayarlanmalıdır.

En düşük sayılar		14 gün içinde iyileşme* elde edilmemişse bir sonraki siklustaki dozun %'si
MNS ($\times 10^9/L$)	Trombosit ($\times 10^9/L$)	
≤ 1.0	≤ 50.0	% 50
> 1.0	> 50.0	% 100

*İyileşme = sayılar \geq En düşük sayı + $(0.5 \times [\text{Başlangıç sayısı} - \text{En düşük sayı}])$

Kan hücre sayıları ilk tedaviden önce düşük olan (yani WBC $< 3.0 \times 10^9/L$ veya MNS $< 1.5 \times 10^9/L$ veya trombositler $< 7.5 \times 10^9/L$) hastalar

VIDAZA tedavisini takiben WBC veya MNS veya trombositlerdeki düşüş tedavi öncesindeki rakamın %50'sinden az ise veya %50'den fazla ama herhangi bir hücre dizisi diferansiyasyonunda iyileşme varsa bir sonraki siklus geciktirilmemeli veya dozda bir değişiklik yapılmamalıdır.

WBC, MNS veya trombosit sayısındaki düşüş tedavi öncesindeki rakamın %50'sinden fazla ve hücre dizisi diferansiyasyonunda bir iyileşme yoksa bir sonraki VIDAZA tedavi siklusu, trombosit ve MNS sayıları iyileşene dek geciktirilmelidir. İyileşme 14 gün içinde gerçekleşirse dozda yeni bir düzenleme yapılması gerekmez. Ama 14 gün içinde iyileşme görülmezse kemik iliğinin selularitesi belirlenmelidir. Kemik iliği selularitesi $> 50\%$ ise herhangi bir doz ayarlaması yapılmamalıdır. Kemik iliği selularitesi %50 veya daha düşük ise tedavi geciktirilmeli ve doz aşağıdaki tabloya göre azaltılmalıdır:

Kemik iliği selülaritesi	14 gün içinde iyileşme elde edilmemişse bir sonraki siklustaki dozun %'si	
	İyileşme* ≤ 21 gün	İyileşme* > 21 gün
% 15-50	% 100	% 50
<% 15	% 100	% 33

*İyileşme = sayı ≥ En düşük sayı + (0.5 x [Başlangıç sayısı – En düşük sayı])
Dozda yapılan düzenlemelerden sonra siklus süresi tekrar 28 gün olmalıdır.

Uygulama şekli:

Hazırlanan VIDAZA üst kol, uyluk veya karna subkutan olarak 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.

Hazırlandıktan sonra süspansiyon filtre edilmemelidir.

VIDAZA için hazırlama ve uygulama işlemlerine ilişkin ayrıntılı bilgiler bölüm 6.6'da verilmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyonlarında azalma olan hastalar üzerinde henüz resmi bir araştırma yapılmamıştır. Ciddi organ yetmezliği olan hastalar, advers olaylar açısından dikkatle izlenmelidir. Tedavi başlangıcından önce böbrek yetmezliği olan (örneğin tedavi öncesindeki serum kreatinin veya kan üre azot [BUN] seviyesi ≥ normal üst sınırın 2 katı veya serum bikarbonat düzeyi 20 mmol/L'den düşük) hastalarda başlangıç dozunda herhangi bir spesifik değişiklik önerilmemektedir; daha sonraki olası doz ayarlamaları hematolojik ve böbrek laboratuvar değerlerine göre yapılmalıdır. Serum bikarbonat seviyesinde 20 mmol/L'yi geçen, açıklanamayan düşmelerin tespit edilmesi durumunda doz bir sonraki siklusta %50 azaltılmalıdır. Serum kreatinin veya BUN düzeylerinde, başlangıç değerleri ve normal üst sınıra göre ≥ 2 kat artış olması durumunda bir sonraki siklus, değerler normale veya başlangıç düzeylerine dönene dek ertelenmeli ve doz, bir sonraki tedavi siklusunda %50 azaltılmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği: Karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir resmi çalışma yapılmamıştır (bkz. bölüm 4.4) Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalar advers olaylara karşı dikkatli bir şekilde izlenmelidir. Tedavi başlangıcından önce karaciğer yetmezliği olan hastalara başlangıç dozunda herhangi bir spesifik değişiklik tavsiye edilmemektedir; daha sonraki doz değişimlerinde hematolojik laboratuvar değerleri baz alınmalıdır.

VIDAZA ilerlemiş malign karaciğer tümörü olan hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4)

Pediyatrik popülasyon: VIDAZA'nın güvenliği ve etkililiği üzerindeki yetersiz verilerden dolayı, 18 yaşın altındaki çocuklarda ve adolesanlarda kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon: Yaşlılar için herhangi bir özel doz ayarlaması tavsiye edilmemektedir. Buna rağmen yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonunun azalması daha muhtemel olduğundan, böbrek fonksiyonunu izlemek yararlı olabilir.

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.

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 resmi 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)

Kalp ve akciğer hastalığı

Ciddi konjestif kalp yetmezliği, klinik olarak stabil olmayan kalp hastalığı veya akciğer hastalığı olan hastalar klinik çalışmaya alınmamıştır ve bu yüzden VIDAZA'nın bu hastalarda güvenliği ve etkililiği saptanamamıştır.

Bu ürünün içeriğinde bulunan 100 mg mannitole karşı kullanım yolu nedeniyle herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

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 resmi 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 kullanılmalıdır. Tedavinin avantajları olası risklerinden fazla olmalıdır.

Laktasyon dönemi

Azasitidin veya metabolitlerinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. 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)

Erkeklere 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 önerilmektedir.

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)
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Pnömoni Nazofarenjit	Nötropenik sepsis Üst solunum yolları enfeksiyonu 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	
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	
Gastrointestinal hastalıklar	İshal Kusma Kabızlık Bulantı Karın ağrısı	Gastrointestinal kanama Hemoroidal kanama Stomatit Diş eti kanaması Dispepsi	

Sistem Organ Sınıfı	Çok yaygın (≥%10)	Yaygın (≥%1-<%10)	Yaygın olmayan (≥%0.1-<%1)
Hepato-bilier hastalıkları			Karaciğer yetmezliği* İlerleyen hepatik koma
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Peteşi Kaşıntı, döküntü Ekimoz	Purpura Alopesi Eritem Maküler döküntü	
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, Kırılgılık	
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 nötropeniye ve enfeksiyon riskinin artmasına neden olabilir. Azasitidin alan hastalarda nötropenik sepsis (%0.8) ve pnömoni (%2.5) gibi ciddi advers reaksiyonlar rapor edilmiştir. Enfeksiyonlar, nötropeni 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).

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 ajan. Pirimidin analogu.

ATC kodu: L01BC07

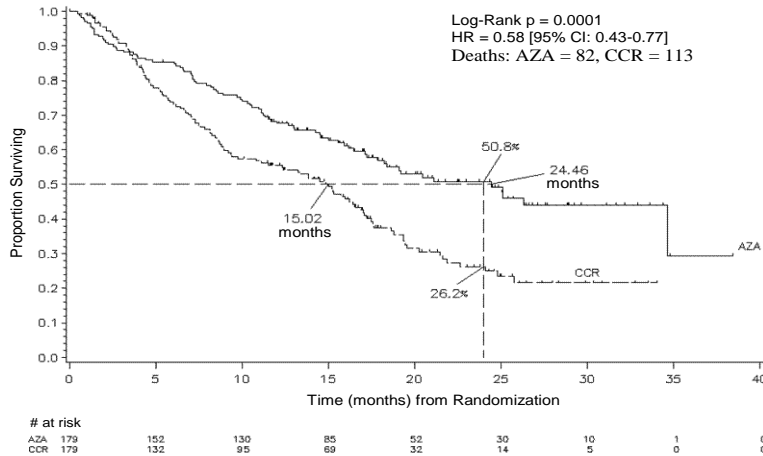
Etki mekanizması:

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 (IPSS) göre intermediate-2 ile yüksek riskli MDS ve Fransız Amerikan İngiliz (FAB) sınıflandırma sistemine göre ise RAEB, RAEB-T (%21-30 blast) ile mCMML olan MDS hastaları dahil edilmiş, sekonder MDS'si olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Azasitidin (n= 179) konvansiyonel tedavi rejimleri (CCR) (n=179) ile karşılaştırılmıştır. CCR, tek başına BSC (n= 105), düşük doz sitarabin ve beraberinde BSC (n= 49) veya standart indüksiyon kemoterapi ile BSC'den (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 CCR) üzerinde yapılan ITT analizinde, VIDAZA ile medyan 24.46 aylık bir sağ kalıma karşı, CCR 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; CCR hastalarında %26.2'dir (p< 0.0001).



IPSS 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; CCR= konvansiyonel tedavi rejimleri; CI= güvenirlilik aralığı; HR= tehlike oranı

VIDAZA grubunda ölüm veya AML'ye dönüşüm için geçen medyan süre 13.0 ay iken; bu süre CCR 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 CCR gruplarında %11.4'dir (p< 0.0001) RBC transfüzyonundan bağımsız kalma süreleri ise medyan 13 aydır.

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Azasitidin 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 s.c. uygulamadan sonra hızla absorbe edilmiştir.

Eğri altındaki alana dayanarak subkutan uygulama sonrası azasitidin 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 glutatyon 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 izoenzimindeki (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 3A4) inhibisyonu değerlendirmek amacıyla yapılan bir araştırmada IC₅₀ değerleri değerlendirilememiştir, 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-azasitidin 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 azasitidin farmakokinetiği üzerine olan etkileri incelenmemiştir.

Farmakogenomikler:

Azasitidin metabolizması üzerinde bilinen sitidin deaminaz polimorfizmlerin etkisi incelenmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik 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 embriyotoksikite 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. Sıçanlarda preimplantasyon sürecinde verildiğinde, azasitidin herhangi bir advers etki göstermemiştir; fakat organogenezis sırasında verildiğinde açıkça embriyotoksiktir. Organogenezis sırasında neden olan fetal anomaliler şunlardır: MSS anomalileri (eksensefali, ensefalosel), kol-bacak anomalileri (mikromeli, yumru ayak, sindaktili, oligodaktili) ve diğerleri (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: Hazırlanan tıbbi ürün 25°C'de 45 dakika ve 2-8°C'de 8 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 2-8°C'de 8 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. 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:
Toplam doz (mg)= Doz (mg/m²) x VYA (m²)

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