

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vidaza 25 mg/ml prášek pro injekční suspenzi

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje azacitidinum 100 mg. Po rekonstituci obsahuje jeden ml suspenze azacitidinum 25 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční suspenzi.

Bílý lyofilizovaný prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Vidaza je indikován k léčbě dospělých pacientů, kteří nejsou způsobilí pro transplantaci hematopoetických kmenových buněk (*haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT), s:

- myelodysplastickými syndromy (MDS) intermediárního rizika 2. stupně a vysokého rizika podle Mezinárodního prognostického skórovacího systému (*International Prognostic Scoring System*, IPSS),
- chronickou myelomonocytární leukémií (CMML) s 10-29 % blastů v kostní dřeni bez myeloproliferativního onemocnění,
- akutní myeloidní leukémií (AML) s 20-30 % blastů a dysplazií ve více buněčných liniích, podle klasifikace Světové zdravotnické organizace (WHO),
- AML s > 30 % blastů v kostní dřeni podle klasifikace WHO.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Vidaza má být zahájena a sledována lékařem zkušeným v používání chemoterapeutických látek. Pacienti musí být předlčeni antiemetiky proti nevolnosti a zvracení.

Dávkování

Doporučená počáteční dávka pro první léčebný cyklus pro všechny pacienty bez ohledu na výchozí hematologické laboratorní hodnoty je 75 mg/m² povrchu těla, podávaná denně subkutánní injekcí po dobu 7 dnů, po kterých následuje období 21 dnů bez podávání přípravku (28denní léčebný cyklus).

Doporučuje se, aby byli pacienti léčeni minimálně 6 cykly. Léčba by měla trvat tak dlouho, dokud je přínosem pro pacienta, nebo do progresu onemocnění.

Pacienty je třeba sledovat ohledně hematologické odpovědi/toxicity a renální toxicity (viz bod 4.4). Může být třeba odložit zahájení dalšího cyklu nebo snížit dávku, jak je popsáno níže.

Přípravek Vidaza se nemá zaměňovat s perorálně podávaným azacitidinem. Kvůli rozdílům v expozici se doporučení ohledně dávky a dávkovacího schématu pro perorální azacitidin liší od doporučení pro injekční azacitidin. Doporučuje se, aby si zdravotničtí pracovníci ověřili název léčivého přípravku, dávku a cestu podání.

Laboratorní testy

Před zahájením léčby a před každým léčebným cyklem se mají provést jaterní testy, stanovit hladina sérového kreatininu a sérového bikarbonátu. Kompletní krevní obraz se má vyšetřit před zahájením léčby a podle potřeby ke sledování odpovědi a toxicity, nejméně však před každým léčebným cyklem.

Úprava dávky z důvodu hematologické toxicity

Hematologická toxicita je definována jako nejnižší počet krevních buněk dosažený (nadir) za daný cyklus, jestliže je počet trombocytů $\leq 50,0 \times 10^9/l$ a/nebo absolutní počet neutrofilů (*Absolute Neutrophil Count*, ANC) $\leq 1 \times 10^9/l$.

Úprava počtu je definována jako zvýšení počtu v buněčné linii (buněčných liniích), ve které (kterých) byla pozorována hematologická toxicita, o nejméně polovinu absolutního rozdílu mezi hodnotou nadir a výchozím počtem plus hodnota nadir (tj. počet krevních buněk při úpravě \geq hodnota nadir + $(0,5 \times [v\acute{y}choz\acute{i} \text{ hodnota} - \text{hodnota nadir}])$).

Pacienti bez snížených výchozích hodnot počtů krevních buněk (tj. počet leukocytů $\geq 3,0 \times 10^9/l$ a ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a počet trombocytů $\geq 75,0 \times 10^9/l$) před první léčbou

Jestliže je po léčbě přípravkem Vidaza pozorována hematologická toxicita, má být následující cyklus léčby odložen až do doby, kdy se obnoví počet trombocytů a ANC. Jestliže je úprava počtu krevních buněk dosažena do 14 dnů, není třeba snížit dávku. Pokud však úprava nebyla dosažena do 14 dnů, musí být dávka snížena podle následující tabulky. Po úpravě dávky je třeba obnovit trvání cyklu na dobu 28 dnů.

Hodnota nadir v cyklu		Dávka v dalším cyklu, jestliže úprava* nebyla dosažena do 14 dnů (%)
ANC ($\times 10^9/l$)	Trombocyty ($\times 10^9/l$)	
$\leq 1,0$	$\leq 50,0$	50 %
$> 1,0$	$> 50,0$	100 %

*Úprava = počty krevních buněk \geq hodnota nadir + $(0,5 \times [v\acute{y}choz\acute{i} \text{ hodnota} - \text{hodnota nadir}])$

Pacienti se sníženými výchozími hodnotami počtů krevních buněk (tj. počet leukocytů $< 3,0 \times 10^9/l$ nebo ANC $< 1,5 \times 10^9/l$ nebo počet trombocytů $< 75,0 \times 10^9/l$) před první léčbou

Jestliže je po léčbě přípravkem Vidaza snížení počtu leukocytů nebo ANC nebo trombocytů oproti původnímu počtu před léčbou ≤ 50 % nebo větší než 50 %, ale se zlepšením v diferenciaci některé buněčné linie, není třeba následující cyklus odkládat ani upravit dávku.

Jestliže je snížení počtu leukocytů nebo ANC nebo trombocytů větší než 50 % oproti původnímu počtu před léčbou a nedojde ke zlepšení v diferenciaci buněčných linií, má být následující cyklus léčby přípravkem Vidaza odložen až do doby, kdy se obnoví počet trombocytů a ANC. Jestliže je úprava počtu krevních buněk dosažena do 14 dnů, není třeba snížit dávku. Pokud však úprava nebyla dosažena do 14 dnů, měla by být stanovena celularita kostní dřeně. Jestliže je celularita kostní dřeně > 50 %, není třeba upravit dávku. Jestliže je celularita kostní dřeně ≤ 50 %, je třeba odložit léčbu a snížit dávku podle následující tabulky:

Celularita kostní dřeně	Dávka v dalším cyklu, jestliže úprava nebyla dosažena do 14 dnů (%)	
	Úprava* ≤ 21 dnů	Úprava* > 21 dnů
15-50 %	100 %	50 %
< 15 %	100 %	33 %

*Úprava = počty krevních buněk \geq hodnota nadir + $(0,5 \times [v\acute{y}choz\acute{i} \text{ hodnota} - \text{hodnota nadir}])$

Po úpravě dávky je třeba obnovit trvání dalšího cyklu na dobu 28 dnů.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Pro starší pacienty není doporučena žádná specifická úprava dávky. Protože u starších pacientů je vyšší pravděpodobnost snížené funkce ledvin, může být u nich vhodné sledovat funkci ledvin.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Pacientům s poruchou funkce ledvin lze azacitidin podávat bez úpravy úvodní dávky (viz bod 5.2). Jestliže dojde k nevysvětlitelnému snížení hladin sérového bikarbonátu na méně než 20 mmol/l, je třeba v dalším cyklu snížit dávku o 50 %. Jestliže dojde k nevysvětlitelnému zvýšení sérového kreatininu nebo dusíku močoviny v krvi (*blood urea nitrogen*, BUN) na ≥ 2 krát více než jsou výchozí hodnoty a nad horní hranici normy (*upper limit of normal*, ULN), má být další cyklus odložen až do doby návratu k normálním nebo výchozím hodnotám a dávka v dalším léčebném cyklu se má snížit o 50 % (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou funkce jater

Cílené studie u pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny (viz bod 4.4). Pacienti s těžkou poruchou jater mají být pozorně sledováni ohledně výskytu nežádoucích účinků. U pacientů s poruchou funkce jater není před začátkem léčby doporučena žádná specifická úprava počáteční dávky; následné úpravy dávky mají být provedeny v závislosti na hematologických laboratorních hodnotách. Přípravek Vidaza je kontraindikován u pacientů s pokročilými maligními nádory jater (viz body 4.3 a 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Vidaza u dětí ve věku od 0 do 17 let nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Rekonstituovaný přípravek Vidaza se podává subkutánní injekcí do horní části paže, do stehna nebo do břicha. Místa vpichu injekce je třeba střídát. Další injekce je třeba podávat nejméně 2,5 cm od předchozího místa a nikdy ne do citlivého místa, do podlitiny, do zarudlého nebo zatvrdlého místa.

Suspenze se nesmí po rekonstituci filtrovat. Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Pokročilé maligní nádory jater (viz bod 4.4).

Kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hematologická toxicita

Léčba azacitidinem je spojena s výskytem anémie, neutropenie a trombocytopenie, zejména během prvních 2 cyklů (viz bod 4.8). Kompletní krevní obraz je třeba provádět podle potřeby ke sledování odpovědi a toxicity, nejméně však před každým léčebným cyklem. Po podání doporučené dávky pro první cyklus se další dávka pro následující cykly může snížit nebo se její podání může odložit v závislosti na hodnotách nadir a hematologické odpovědi (viz bod 4.2). Pacienti musí být upozorněni, aby okamžitě hlásili výskyt horečky. Pacientům i lékařům se také doporučuje, aby si všímali jakýchkoli známek a příznaků krvácení.

Porucha funkce jater

Cílené studie u pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny. U pacientů s vysokou nádorovou zátěží z důvodu metastatického onemocnění bylo během léčby azacitidinem hlášeno progresivní hepatické kóma i úmrtí, a to obzvláště u pacientů s výchozí hodnotou sérového albuminu < 30 g/l. Azacitidin je kontraindikován u pacientů s pokročilými maligními nádory jater (viz bod 4.3).

Porucha funkce ledvin

U pacientů léčených intravenózně azacitidinem v kombinaci s dalšími chemoterapeutickými přípravky byly hlášeny renální abnormality počínaje zvýšenou hladinou sérového kreatininu až po selhání ledvin a úmrtí. U 5 pacientů s chronickou myeloidní leukémií (CML), léčených azacitidinem a etoposidem, se navíc vyvinula tubulární acidóza, definovaná jako pokles hladiny sérového bikarbonátu na < 20 mmol/l ve spojení s alkalickou močí a hypokalémií (sérový draslík < 3 mmol/l). Jestliže dojde k nevysvětlitelnému snížení hladiny sérového bikarbonátu (< 20 mmol/l) nebo ke zvýšení hladiny sérového kreatininu nebo BUN, je třeba dávku snížit nebo její podání odložit (viz bod 4.2).

Pacienti mají být poučeni, že je nezbytné neprodleně nahlásit vznik oligurie a anurie ošetřujícímu lékaři.

Přestože nebyly zaznamenány žádné klinicky významné rozdíly ve frekvenci nežádoucích účinků u pacientů s normální funkcí ledvin ve srovnání s pacienty s poruchou funkce ledvin, je nutné u pacientů s poruchou funkce ledvin pozorně sledovat toxicitu, protože azacitidin a/nebo jeho metabolity jsou vylučovány zejména ledvinami (viz bod 4.2).

Laboratorní testy

Před zahájením léčby a před každým léčebným cyklem se mají provést jaterní testy, stanovit hladina sérového kreatininu a sérového bikarbonátu. Kompletní krevní obraz se má provádět před zahájením léčby a podle potřeby ke sledování odpovědi a toxicity, nejméně však před každým léčebným cyklem, viz také bod 4.8.

Onemocnění srdce a plic

Pacienti s anamnézou těžkého městnavého srdečního selhání, klinicky nestabilního srdečního onemocnění nebo onemocnění plic byli z pivotních registračních studií (AZA PH GL 2003 CL 001 a AZA-AML-001) vyřazeni, a proto nebyla u těchto pacientů stanovena bezpečnost a účinnost azacitidinu. Nedávné údaje z klinické studie u pacientů se známou anamnézou kardiovaskulárního nebo plicního onemocnění prokázaly významně zvýšený výskyt srdečních příhod v souvislosti s azacitidinem (viz bod 4.8). Z toho důvodu je doporučeno při předepisování azacitidinu těmto pacientům postupovat s obezřetností. Před léčbou a v průběhu léčby je třeba zvážit kardiopulmonální vyšetření.

Nekrotizující fasciitida

U pacientů léčených přípravkem Vidaza byla hlášena nekrotizující fasciitida včetně případů s fatálním průběhem. U pacientů, u kterých se rozvine nekrotizující fasciitida, se má ukončit terapie přípravkem Vidaza a má se urychleně zahájit vhodná léčba.

Syndrom nádorového rozpadu

U pacientů s vysokým nádorovým zatížením před započatím léčby je riziko vzniku syndromu nádorového rozpadu. Tyto pacienty je třeba pozorně sledovat a přijmout příslušná opatření.

Diferenciační syndrom

U pacientů dostávajících injekční azacitidin byly hlášeny případy diferenciačního syndromu (také známého jako syndrom kyseliny retinové). Diferenciační syndrom může být fatální a příznaky a klinické nálezy zahrnují respirační tíseň, plicní infiltráty, horečku, vyrážku, plicní edém, periferní edém, rychlý přírůstek tělesné hmotnosti, pleurální výpotky, perikardiální výpotky, hypotenzi a poruchu funkce ledvin (viz bod 4.8). Při prvním výskytu příznaků nebo známek naznačujících diferenciační syndrom má být zvážena léčba vysokými dávkami i.v. kortikosteroidů a monitorování hemodynamiky. Má být zváženo dočasné vysazení injekčního azacitidinu do vymizení příznaků, a pokud je léčba obnovena, doporučuje se opatrnost.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Na základě *in vitro* údajů se metabolismus azacitidinu nezdá být zprostředkován izoenzymy cytochromu P450 (CYP), UDP-glukuronosyltransferázou (UGT), sulfotransferázou (SULT) a

glutathiontransferázou (GST); interakce spojené s těmito metabolickými enzymy *in vivo* se proto považují za nepravděpodobné.

Klinicky významné inhibiční nebo indukční účinky azacitidinu na enzymy cytochromu P450 jsou nepravděpodobné (viz bod 5.2).

Žádné cílené klinické studie lékových interakcí s azacitidinem nebyly provedeny.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby a po dobu nejméně 6 měsíců po ukončení léčby účinnou antikoncepci. Muže je třeba upozornit, aby po dobu léčby nepočali dítě, a že během léčby a po dobu nejméně 3 měsíců po ukončení léčby musí používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání azacitidinu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na myších prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Na základě výsledků studií na zvířatech a mechanismu účinku by azacitidin neměl být používán během těhotenství, zejména během prvního trimestru, pokud to není nezbytně nutné. V každém individuálním případě je nutné zvážit přínosy léčby oproti možnému riziku pro plod.

Kojení

Není známo, zda se azacitidin nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Z důvodu potenciálních závažných nežádoucích účinků na kojené dítě je kojení během léčby azacitidinem kontraindikováno.

Fertilita

Údaje o účincích azacitidinu na plodnost u lidí nejsou k dispozici. U zvířat byly při použití azacitidinu zdokumentovány nežádoucí reakce na plodnost samců (viz bod 5.3). Před zahájením léčby se má mužům doporučit, aby se informovali o možnosti uchování spermatu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Azacitidin má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při používání azacitidinu byla hlášena únava. Z tohoto důvodu je doporučena při řízení nebo obsluhování strojů opatrnost.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Dospělá populace s MDS, CMML a AML (20-30 % blastů v kostní dřeni)

Nežádoucí účinky považované za možná nebo pravděpodobně související s podáváním přípravku Vidaza se objevily u 97 % pacientů.

Nejčastěji zaznamenané závažné nežádoucí účinky v pivotní studii (AZA PH GL 2003 CL 001), které byly rovněž hlášeny v podpůrných studiích (CALGB 9221 a CALGB 8921), zahrnují febrilní neutropenii (8 %) a anémii (2,3 %). Další závažné nežádoucí účinky z těchto 3 studií zahrnují infekce, jako je neutropenická sepse (0,8 %) a pneumonie (2,5 %) (některé s fatálními následky), trombocytopenii (3,5 %), hypersenzitivní reakce (0,25 %) a případy krvácení (např. cerebrální krvácení [0,5 %], gastrointestinální krvácení [0,8 %] a intrakraniální krvácení [0,5 %]).

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v souvislosti s léčbou azacitidinem byly hematologické reakce (71,4 %) zahrnující trombocytopenii, neutropenii a leukopenii (obvykle stupně 3-4), gastrointestinální případy (60,6 %) zahrnující nauzeu, zvracení (obvykle stupně 1-2) nebo reakce v místě vpichu injekce (77,1 %, obvykle stupně 1-2).

Dospělá populace ve věku 65 let nebo více s AML s > 30 % blastů v kostní dřeni

Nejčastěji zaznamenané závažné nežádoucí účinky ($\geq 10\%$) ve studii AZA-AML-001 v léčebné skupině s azacitidinem zahrnují febrilní neutropenii (25,0 %), pneumonii (20,3 %) a pyrexii (10,6 %). Další, méně často hlášené závažné nežádoucí účinky v léčebné skupině s azacitidinem zahrnují sepsi (5,1 %), anémii (4,2 %), neutropenickou sepsi (3,0 %), infekci močových cest (3,0 %), trombocytopenii (2,5 %), neutropenii (2,1 %), celulitidu (2,1 %), závrať (2,1 %) a dyspnoe (2,1 %).

Nejčastěji hlášené ($\geq 30\%$) nežádoucí účinky v souvislosti s léčbou azacitidinem byly gastrointestinální nežádoucí účinky zahrnující zácpu (41,9 %), nauzeu (39,8 %) a průjem (36,9 %; obvykle stupně 1-2), celkové poruchy a reakce v místě aplikace zahrnující pyrexii (37,7 %; obvykle stupně 1-2) a hematologické nežádoucí účinky zahrnující febrilní neutropenii (32,2 %) a neutropenii (30,1 %; obvykle stupně 3-4).

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Tabulka 1 níže obsahuje nežádoucí účinky související s léčbou azacitidinem zaznamenané v hlavních klinických studiích s MDS a AML a během sledování po uvedení léku na trh.

Četnosti jsou definovány následujícím způsobem: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Nežádoucí účinky jsou v níže uvedené tabulce zařazeny podle nejvyšší frekvence, ve které byly pozorovány v kterékoli z hlavních klinických studií.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky hlášené u pacientů s MDS nebo AML léčených azacitidinem (v klinických studiích a po uvedení léku na trh)

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Infekce a infestace	pneumonie* (zahrnující bakteriální, virovou a mykotickou), nasofaryngitida	seps* (zahrnující bakteriální, virovou a mykotickou), neutropenická seps*, infekce dýchacího traktu (zahrnuje infekci horních cest dýchacích a bronchitidu), infekce močových cest, celulitida (flegmóna), diverkulitida, orální mykotická infekce, sinusitida, faryngitida, rinitida, herpes simplex, kožní infekce			nekrotizující fasciitida*
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)					diferenční syndrom*, ^a

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému	febrilní neutropenie*, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie, anémie	pancytopenie*, selhání kostní dřeně			
Poruchy imunitního systému			hypersenzitivní reakce		
Poruchy metabolismu a výživy	anorexie, snížená chuť k jídlu, hypokalémie	dehydratace		syndrom nádorového rozpadu	
Psychiatrické poruchy	nespavost	stav zmatenosti, úzkost			
Poruchy nervového systému	závrať, bolest hlavy	intrakraniální krvácení*, synkopa, somnolence, letargie			
Poruchy oka		krvácení do oka, krvácení do spojivek			
Srdeční poruchy		perikardiální výpotek	perikarditida		
Cévní poruchy		hypotenze*, hypertenze, ortostatická hypotenze, hematom			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	dyspnoe, epistaxe	pleurální efuze, námahová dyspnoe, faryngolaryngeální bolest		intersticiální plicní onemocnění	
Gastrointestinální poruchy	průjem, zvracení, zácpa, nevolnost, bolest břicha (zahrnuje horní část gastrointestinálního traktu a abdominální diskomfort)	gastrointestinální krvácení* (včetně krvácení z dutiny ústní), hemoroidální krvácení, stomatitida, krvácení dásní, dyspepsie			
Poruchy jater a žlučových cest			selhání jater*, progresivní hepatické kóma		
Poruchy kůže a podkožní tkáň	petechie, svědění (včetně generalizovaného), vyrážka, ekchymóza	purpura, alopecie, kopřivka, erytém, makulární vyrážka	akutní febrilní neutrofilní dermatóza, pyoderma gangrenosum		kožní vaskulitida

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	artralgie, muskuloskeletální bolest (zahrnuje bolest zad, kostí a bolest v končetině)	svalové křeče, myalgie			
Poruchy ledvin a močových cest		selhání ledvin*, hematurie, zvýšená hladina sérového kreatininu	renální tubulární acidóza		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	pyrexie*, únava, astenie, bolest na hrudi, erytém v místě vpichu injekce, bolest v místě vpichu injekce, reakce v místě vpichu injekce (nespecifikovaná)	podlitina, hematom, ztvrdlina, vyrážka, svědění, zánět, změny barvy kůže, uzlinky a krvácení (v místě vpichu), malátnost, zimnice, krvácení v místě katetru		nekróza v místě vpichu	
Vyšetření	pokles tělesné hmotnosti				

* = vzácně byly hlášeny případy s fatálním průběhem

^a = viz bod 4.4

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hematologické nežádoucí reakce

Nejčastěji hlášené ($\geq 10\%$) hematologické nežádoucí reakce související s léčbou azacitidinem zahrnují anémii, trombocytopenii, neutropenii, febrilní neutropenii a leukopenii; obvykle stupně 3 nebo 4. Větší riziko vzniku těchto příhod je během prvních 2 cyklů, potom se u pacientů s úpravou hematologické funkce objevují s menší četností. Většina hematologických nežádoucích reakcí byla kontrolována rutinním sledováním kompletního krevního obrazu, a, podle potřeby, pozdějším podáním azacitidinu v dalším cyklu, profylaktickými antibiotiky a/nebo podpůrnou léčbou růstovým faktorem (např. G-CSF) v případě neutropenie, a transfuzemi v případě anémie nebo trombocytopenie.

Infekce

Myelosuprese může vést k neutropenii a zvýšenému riziku infekce. U pacientů léčených azacitidinem byly hlášeny závažné nežádoucí účinky, jako například sepse, zahrnující neutropenickou sepsi, a pneumonie, některé s fatálními následky. Infekce mohou být léčeny pomocí antiinfektiv spolu s podpůrnou léčbou růstovým faktorem (např. G-CSF) v případě neutropenie.

Krvácení

U pacientů používajících azacitidin se může objevit krvácení. Byly hlášeny závažné nežádoucí účinky, jako například gastrointestinální krvácení a intrakraniální krvácení. U pacientů je nutné sledovat známky a příznaky krvácení, a to zejména u pacientů s dříve existující nebo s léčbou související trombocytopenií.

Hypersenzitivita

U pacientů léčených azacitidinem byly hlášeny závažné hypersenzitivní reakce. V případě reakcí podobných anafylaktickým reakcím je třeba léčbu azacitidinem okamžitě přerušit a zahájit příslušnou symptomatickou léčbu.

Nežádoucí účinky na kůži a podkoží

Většina nežádoucích účinků na kůži a podkoží souvisela s místem vpichu injekce. Žádný z těchto nežádoucích účinků nevedl v pivotních studiích k přerušení léčby azacitidinem, nebo ke snížení dávek azacitidinu. Většina nežádoucích účinků se objevila v prvních 2 cyklech léčby s tendencí snižování četnosti v dalších cyklech. Nežádoucí účinky podkoží, jako je vyrážka/zánět/svědění v místě vpichu injekce, vyrážka, erytém a kožní léze mohou vyžadovat doprovodnou léčbu dalšími léčivými přípravky, například antihistaminiky, kortikosteroidy a nesteroidními protizánětlivými léčivými přípravky (NSAID). Tyto kožní reakce je nutné odlišit od infekcí měkkých tkání, které se občas vyskytnou v místě vpichu injekce. Po uvedení přípravku na trh byly při podávání azacitidinu hlášeny infekce měkkých tkání, zahrnující infekční celulitidu (flegmóna), a nekrotizující fasciitidu, které ve vzácných případech vedly k úmrtí. Informace o klinické kontrole nežádoucích účinků infekčního charakteru jsou uvedeny v bodě 4.8 Infekce.

Gastrointestinální nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášené gastrointestinální nežádoucí účinky v souvislosti s léčbou azacitidinem zahrnují zácpu, průjem, nevolnost a zvracení. Tyto nežádoucí účinky byly léčeny symptomaticky antiemetiky v případě nevolnosti a zvracení, protiprůjmovými prostředky v případě průjmu a laxativy a/nebo přípravky na změkčení stolice v případě zácpy.

Nežádoucí účinky na ledviny

U pacientů léčených azacitidinem byly hlášeny renální abnormality v rozsahu od zvýšení hladiny sérového kreatininu a hematurie po renální tubulární acidózu, selhání ledvin a úmrtí (viz bod 4.4).

Nežádoucí účinky na játra

U pacientů s rozsáhlou nádorovou zátěží způsobenou metastatickým rozsevem byl vzácně v průběhu léčby azacitidinem zaznamenán výskyt jaterního selhání, progresivního jaterního kómatu a úmrtí (viz bod 4.4).

Srdeční příhody

Údaje z klinické studie umožňující účast pacientů se známou anamnézou kardiovaskulárního nebo plicního onemocnění prokázaly nárůst srdečních příhod u pacientů s nově diagnostikovanou akutní myeloidní leukémií léčenou azacitidinem (viz bod 4.4).

Starší populace

K dispozici je pouze omezené množství informací o použití azacitidinu u pacientů ve věku ≥ 85 let (se 14 [5,9 %] pacienty ve věku ≥ 85 let léčenými ve studii AZA-AML-001).

Pediatriká populace

Ve studii AZA-JMML-001, bylo 28 pediatrických pacientů (ve věku od 1 měsíce do méně než 18 let) léčeno přípravkem Vidaza pro MDS (n = 10) nebo juvenilní myelomonocytickou leukémií (JMML) (n = 18), (viz bod 5.1).

Všech 28 pacientů se setkala s alespoň 1 nežádoucím účinkem a 17 (60,7 %) se setkala alespoň s 1 účinkem spojeným s léčbou. Nejčastějšími hlášenými nežádoucími účinky u celé pediatrické populace byly horečka, hematologické příhody, včetně anemie, trombocytopenie a febrilní neutropenie a gastrointestinální příhody, včetně zácpy a zvracení.

U tří (3) subjektů došlo v rámci léčby k náhlé příhodě, která vedla k přerušení podávání léčiva (horečka, progrese onemocnění a bolest břicha).

Ve studii AZA-AML-004 bylo 7 pediatrických pacientů (ve věku od 2 do 12 let) léčeno přípravkem Vidaza pro AML v molekulárním relapsu po první úplné remisi [CR1] (viz bod 5.1).

Všech 7 pacientů se setkala s alespoň 1 nežádoucí příhodou související s léčbou. Nejčastěji hlášenými nežádoucími příhodami byly neutropenie, nauzea, leukopenie, trombocytopenie, průjem a zvýšená

alaninaminotransferáza (ALT). U dvou pacientů došlo v souvislosti s léčbou k příhodě vedoucí k přerušení podávání léku (febrilní neutropenie, neutropenie).

U omezeného počtu pediatrických pacientů léčených přípravkem Vidaza nebyly během klinické studie identifikovány žádné nové bezpečnostní signály. Celkový bezpečnostní profil byl konzistentní s tím, který se vyskytuje u dospělé populace.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Během klinických studií byl hlášen jeden případ předávkování azacitidinem. Po jedné intravenózní dávce přibližně 290 mg/m², téměř 4násobku doporučené počáteční dávky, se u pacienta vyskytly průjem, nevolnost a zvracení.

V případě předávkování je potřeba u pacienta sledovat krevní obraz a je-li nezbytné podat podpůrnou léčbu. Na předávkování azacitidinem není známa žádná specifická protilátka.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, analogy pyrimidinu; ATC kód: L01BC07

Mechanismus účinku

Předpokládá se, že antineoplastické účinky azacitidinu se uskutečňují pomocí mnoha mechanismů zahrnujících cytotoxicitu na abnormální hematopoetické buňky v kostní dřeni a hypometylaci DNA. Cytotoxický účinek azacitidinu může být výsledkem řady mechanismů, včetně inhibice DNA, RNA a proteinové syntézy, inkorporace do RNA a DNA a aktivace drah vedoucích k poškození DNA. Neproliferující buňky jsou na azacitidin relativně necitlivé. Inkorporace azacitidinu do DNA má za následek deaktivaci DNA metyltransferáz, což vede k hypometylaci DNA. Hypometylace DNA aberantně metylovaných genů zapojených do regulace normálního buněčného cyklu, diferenciaci a dráhy buněčné smrti mohou mít za následek opětovnou expresi genů a obnovení funkcí potlačujících tvorbu nádorů u nádorových buněk. Relativní význam hypometylace DNA oproti cytotoxicitě nebo jiným účinkům azacitidinu na klinické výsledky nebyl stanoven.

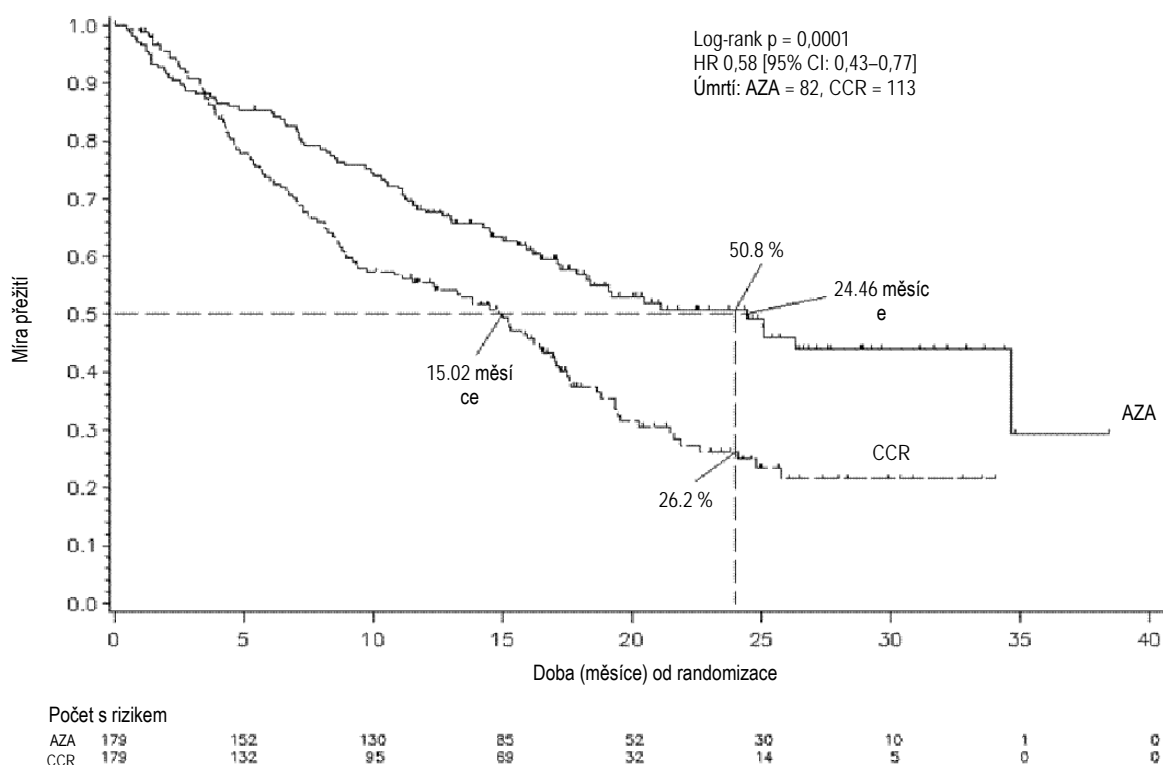
Klinická účinnost a bezpečnost

Dospělá populace (MDS, CMML a AML [20-30 % blastů v kostní dřeni])

Účinnost a bezpečnost přípravku Vidaza byly studovány v mezinárodní, multicentrické, kontrolované, otevřené, randomizované, komparativní studii fáze 3 s paralelními skupinami (AZA PH GL 2003 CL 001) u dospělých pacientů s: myelodysplastickými syndromy (MDS) intermediárního rizika 2. stupně a vysokého rizika podle mezinárodního prognostického skórovacího systému (IPSS), refrakterní anémií s nadbytkem blastů (*Refractory Anaemia with Excess Blasts*, RAEB), refrakterní anémií s nadbytkem blastů v transformaci (*Refractory Anaemia with Excess Blasts in Transformation*, RAEB-T) a modifikovanou chronickou myelomonocytovou leukémií (mCMML) podle francouzsko-americko-britského klasifikačního systému (FAB). Pacienti s RAEB-T (21-30 % blastů) jsou nyní podle aktuálního klasifikačního systému WHO považováni za pacienty s akutní myeloidní leukémií (AML). Léčba azacitidinem spolu s nejlepší podpůrnou léčbou (*Best Supportive Care*, BSC) (n = 179) byla porovnávána s konvenčními režimy léčby (*Conventional Care Regimens*, CCR). CCR se skládaly ze samostatné BSC (n = 105), léčby cytarabinem v nízkých dávkách spolu s BSC (n = 49) nebo standardní indukční chemoterapie spolu s BSC (n = 25). Před randomizací byli

pacienti svými lékaři předrozděleni do jedné ze tří skupin CCR. Pokud nebyli pacienti randomizováni do skupiny s přípravkem Vidaza, obdrželi tuto předem zvolenou léčbu. Jedním z kritérií pro zařazení do studie byl požadavek, aby pacienti měli výkonnostní stav ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group performance status*) 0-2. Pacienti se sekundárním MDS byli ze studie vyloučeni. Primárním cílovým parametrem účinnosti ve studii byla celková doba přežití. Přípravek Vidaza byl podáván v subkutánní dávce 75 mg/m² denně po dobu 7 dnů, po kterých následovalo období bez podávání přípravku 21 dnů (28denní léčebný cyklus), s mediánem 9 cyklů (rozmezí = 1-39) a průměrem 10,2 cyklu. Medián věku populace všech randomizovaných pacientů (*intent to treat, ITT*) byl 69 let (rozmezí 38 až 88 let).

V ITT analýze 358 pacientů (179 léčených azacitidinem a 179 CCR) byla léčba přípravkem Vidaza spojena s mediánem doby přežití 24,46 měsíců oproti 15,02 měsíců u pacientů léčených CCR, rozdíl byl 9,4 měsíců, se stratifikovanou log-rank p-hodnotou 0,0001. Poměr rizika (HR) pro léčebný efekt byl 0,58 (95 % CI: 0,43; 0,77). Četnost dvouletého přežívání byla 50,8 % u pacientů léčených azacitidinem oproti 26,2 % u pacientů léčených CCR ($p < 0,0001$).



Legenda: AZA = azacitidin; CCR = konvenční režimy léčby; CI = interval spolehlivosti(confidence interval); HR = poměr rizika (hazard ratio)

Přínosy léčby přípravkem Vidaza k době přežití byly konzistentní bez ohledu na druh léčby CCR (samotná BSC, léčba cytarabinem v nízkých dávkách spolu s BSC nebo standardní indukční chemoterapie spolu s BSC) v kontrolní skupině.

Při analýze cytogenetických podskupin podle IPSS byly pozorovány podobné výsledky mediánu celkové doby přežití ve všech skupinách (s příznivou, intermediální, nepříznivou cytogenetikou, včetně monozomie 7).

V analýzách věkových podskupin bylo ve všech skupinách (< 65 let, ≥ 65 let a ≥ 75 let) pozorováno zvýšení mediánu celkové doby přežití.

Léčba přípravkem Vidaza byla spojena s mediánem doby do úmrtí nebo transformace na AML 13,0 měsíců oproti 7,6 měsíců u pacientů s léčbou CCR, tj. zlepšení o 5,4 měsíce se stratifikovanou log-rank p-hodnotou 0,0025.

Léčba přípravkem Vidaza byla také spojena se snížením výskytu cytopenie a s ní souvisejících příznaků. Léčba přípravkem Vidaza vedla ke snížení potřeby transfuzí erytrocytů a trombocytů. Z pacientů ve skupině léčené azacitidinem, kteří byli na počátku studie závislí na transfuzi erytrocytů, se 45 % z těchto pacientů stalo během léčby nezávislými na transfuzi, v porovnání s 11,4 % pacientů v kombinovaných skupinách CCR (statisticky významný ($p < 0,0001$) rozdíl 33,6 % (95% CI: 22,4; 44,6). U pacientů zpočátku závislých na transfuzi erytrocytů, kteří se stali nezávislými, byl medián doby trvání nezávislosti na transfuzi ve skupině s azacitidinem 13 měsíců.

Odpověď na léčbu byla hodnocena výzkumným pracovníkem nebo nezávislou hodnotící komisí (*Independent Review Committee, IRC*). Celková odpověď (kompletní remise [CR] + částečná remise [PR]) stanovená výzkumným pracovníkem byla 29 % ve skupině s azacitidinem a 12 % v kombinované skupině CCR ($p = 0,0001$). Celková odpověď (CR + PR) ve studii AZA PH GL 2003 CL 001, stanovená IRC, byla 7 % (12/179) ve skupině s azacitidinem a 1 % (2/179) v kombinované skupině CCR ($p = 0,0113$). Rozdíly v hodnocení odpovědi mezi IRC a výzkumným pracovníkem jsou následkem kritérií mezinárodní pracovní skupiny (*International Working Group, IWG*), které požadují zlepšení počtu buněk v periferní krvi a udržení tohoto zlepšení po dobu alespoň 56 dnů. Přínos k době přežití byl prokázán i u pacientů, u kterých nebyla docílena kompletní/částečná odpověď na léčbu azacitidinem. Zlepšení hematologických hodnot (větší nebo menší) bylo dosaženo podle hodnocení IRC u 49 % pacientů léčených azacitidinem v porovnání s 29 % pacientů v kombinované skupině CCR ($p < 0,0001$).

U pacientů s jednou nebo více cytogenetickými abnormalitami na počátku studie bylo procento pacientů s velkou cytogenetickou odpovědí podobné v skupině s azacitidinem a v kombinované skupině CCR. Malá cytogenetická odpověď byla statisticky významně ($p = 0,0015$) vyšší ve skupině s azacitidinem (34 %) v porovnání s kombinovanou skupinou CCR (10 %).

Dospělá populace ve věku 65 let nebo více s AML s > 30 % blastů v kostní dřeni

Níže uvedené výsledky představují populaci všech randomizovaných pacientů (ITT) ve studii AZA-AML-001 (pro schválenou indikaci viz bod 4.1).

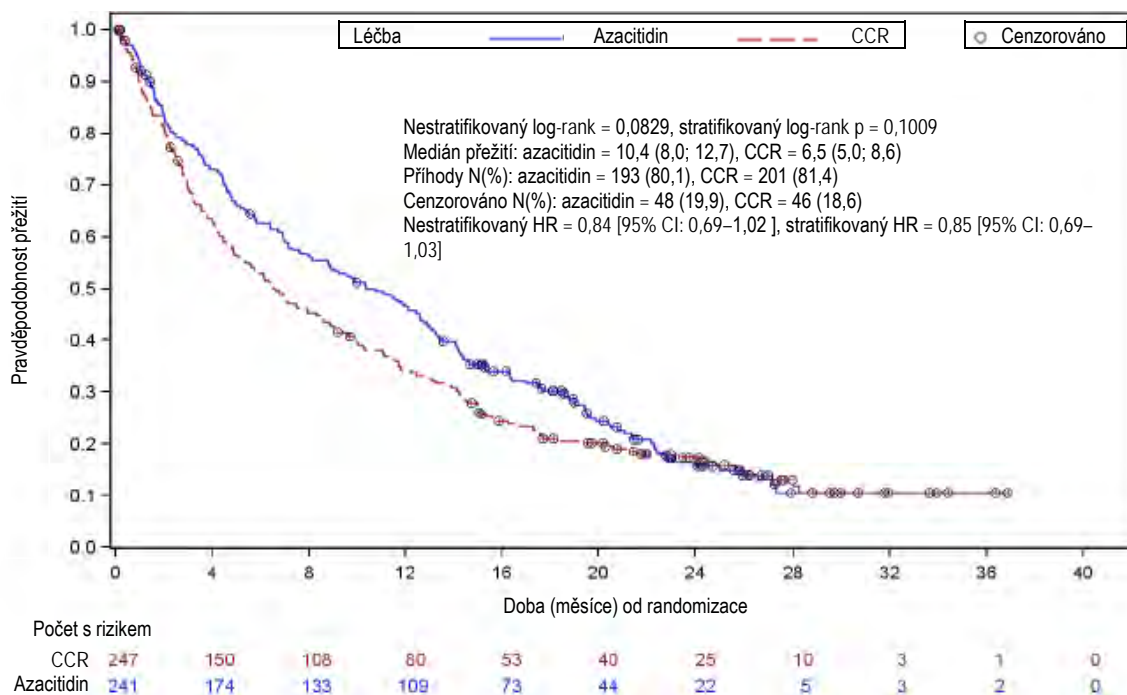
Účinnost a bezpečnost přípravku Vidaza byly studovány v mezinárodní, multicentrické, kontrolované, otevřené studii fáze 3 s paralelními skupinami u pacientů ve věku 65 let a více, u kterých byla nově diagnostikovaná AML *de novo* nebo sekundární AML s > 30 % blastů v kostní dřeni podle klasifikace WHO, kteří nebyli vhodní k HSCT. Přípravek Vidaza spolu s BSC ($n = 241$) byly srovnávány s CCR. CCR se skládaly ze samostatné BSC ($n = 45$), léčby cytarabinem v nízkých dávkách spolu s BSC ($n = 158$) nebo standardní intenzivní chemoterapie cytarabinem a antracyklinem spolu s BSC ($n = 44$). Před randomizací byli pacienti svými lékaři předrozděleni do jedné ze tří skupin CCR. Pokud nebyli pacienti randomizováni do skupiny s přípravkem Vidaza, dostávali předem zvolenou léčbu. Jedním z kritérií pro zařazení do studie byl požadavek, aby pacienti měli výkonnostní stav ECOG 0-2 a střední nebo nízké riziko cytogenetických abnormalit. Primárním cílovým parametrem účinnosti ve studii byla celková doba přežití.

Přípravek Vidaza byl podáván v subkutánní dávce 75 mg/m²/den po dobu 7 dnů, po kterých následovalo období bez podávání přípravku 21 dnů (28denní léčebný cyklus), s mediánem 6 cyklů (rozmezí: 1 až 28), u pacientů se samostatnou BSC byl medián 3 cykly (rozmezí: 1 až 20), u pacientů s cytarabinem v nízkých dávkách byl medián 4 cykly (rozmezí: 1 až 25) a u pacientů podstupujících standardní intenzivní chemoterapii byl medián 2 cykly (rozmezí: 1 až 3, indukční cyklus spolu s 1 nebo 2 konsolidačními cykly).

Jednotlivé parametry na počátku studie byly u skupiny s přípravkem Vidaza a u skupiny s CCR srovnatelné. Medián věku subjektů byl 75,0 let (rozmezí: 64 až 91 let), 75,2 % byli běloši a 59,0 % byli muži. Na počátku studie bylo 60,7 % klasifikováno jako AML jinak nespecifikovaná, 32,4 % AML se změnami spojenými s myelodysplazií, 4,1 % myeloidní novotvary spojené s terapií a 2,9 % AML s rekurentními genetickými abnormalitami podle klasifikace WHO.

V ITT analýze 488 pacientů (241 léčených přípravkem Vidaza a 247 CCR) byla léčba přípravkem Vidaza spojena s mediánem doby přežití 10,4 měsíce oproti 6,5 měsícům u pacientů léčených CCR,

rozdíl byl 3,8 měsíce, se stratifikovanou log-rank p-hodnotou 0,1009 (dvoustrannou). Poměr rizik pro léčebný efekt byl 0,85 (95% CI = 0,69; 1,03). Výskyt jednoletého přežívání byl 46,5% u pacientů léčených přípravkem Vidaza oproti 34,3 % u pacientů léčených CCR.



Coxův model proporcionálních rizik upravený pro předem specifikované výchozí prognostické faktory definovaný jako HR přípravku Vidaza oproti CCR 0,80 (95% CI = 0,66; 0,99; p = 0,0355).

Kromě toho, i když cílem studie nebylo prokázat statisticky významný rozdíl při porovnání skupin léčených azacitidinem a předem vybraných skupin léčených CCR, bylo přežití pacientů léčených přípravkem Vidaza delší ve srovnání se zvolenou léčbou CCR - BSC samostatně, nízkou dávkou cytarabinu spolu s BSC a bylo podobné ve srovnání se standardní intenzivní chemoterapií spolu s BSC.

Ve všech předem specifikovaných podskupinách (věk [< 75 let a ≥ 75 let], pohlaví, rasa, výkonnostní stav ECOG [0 nebo 1 a 2], cytogenetické riziko na počátku studie [střední a nízké], geografický region, klasifikace AML podle WHO [včetně AML se změnami souvisejícími s myelodysplazií], počet leukocytů na počátku studie [$\leq 5 \times 10^9/l$ a $> 5 \times 10^9/l$], počet blastů v kostní dřeni na počátku studie [$\leq 50\%$ a $> 50\%$] a MDS v anamnéze) byla zjištěna tendence k přínosu k celkovému přežití ve prospěch přípravku Vidaza. V několika předem specifikovaných podskupinách dosáhl poměr rizika celkové doby přežití statistické významnosti, včetně pacientů s nízkým cytogenetickým rizikem, pacientů s AML se změnami spojenými s myelodysplazií, pacientů ve věku < 75 let, pacientek pacientek a pacientů bílé rasy.

Hematologická a cytogenetická odpověď na léčbu byla hodnocena výzkumným pracovníkem a IRC s podobnými výsledky. Míra celkové odpovědi (kompletní remise [CR] + kompletní remise s nekompletní úpravou počtu krvinek [CRi]) stanovená IRC byla 27,8 % ve skupině s přípravkem Vidaza a 25,1 % v kombinované skupině CCR (p = 0,5384). U pacientů, kteří dosáhli CR nebo CRi, byl medián doby remise 10,4 měsíce (95% CI = 7,2; 15,2) u subjektů s přípravkem Vidaza a 12,3 měsíce (95% CI = 9,0; 17,0) u subjektů s CCR. Přínos k přežití byl také prokázán u pacientů, kteří nedosáhli úplné odpovědi, u přípravku Vidaza ve srovnání s CCR.

Léčba přípravkem Vidaza vedla ke zlepšení počtů krvinek v periferní krvi a ke snížení potřeby transfúzí erytrocytů a trombocytů. Pokud subjekt podstoupil jednu transfuzi nebo více transfúzí erytrocytů, resp. trombocytů v průběhu 56 dnů (8 týdnů) před randomizací nebo v průběhu randomizace, byl na počátku studie považován za pacienta závislého na transfuzi erytrocytů nebo trombocytů. Pokud subjekt nepodstoupil žádnou transfuzi erytrocytů, resp. trombocytů v průběhu

kterýchkoli z 56 po sobě následujících dnů období hlášení, byl v průběhu léčby považován za pacienta nezávislého na infuzi erytrocytů nebo trombocytů.

Z pacientů ve skupině léčené přípravkem Vidaza, kteří byli na počátku studie závislí na transfuzi erytrocytů, se 38,5 % (95% CI = 31,1; 46,2) z těchto pacientů stalo během léčby nezávislými na transfuzi erytrocytů, v porovnání s 27,6 % (95% CI = 20,9; 35,1) pacientů v kombinovaných skupinách CCR. U pacientů, kteří byli na počátku studie závislí na transfuzi erytrocytů a stali se v průběhu léčby nezávislými, byl medián doby trvání nezávislosti na transfuzi erytrocytů ve skupině s přípravkem Vidaza 13,9 měsíce a nebyl dosažen ve skupině CCR.

Z pacientů ve skupině léčené přípravkem Vidaza, kteří byli na počátku studie závislí na transfuzi trombocytů, se 40,6 % (95% CI = 30,9; 50,8) z těchto pacientů stalo během léčby nezávislými na transfuzi trombocytů, v porovnání s 29,3 % (95% CI = 19,7; 40,4) pacientů v kombinovaných skupinách CCR. U pacientů, kteří byli na počátku studie závislí na transfuzi trombocytů a stali se v průběhu léčby nezávislými, byl medián doby trvání nezávislosti na transfuzi trombocytů ve skupině s přípravkem Vidaza 10,8 měsíce a ve skupině CCR 19,2 měsíce.

Byla posuzována kvalita života v souvislosti se zdravím (*health-related quality of life*, HRQoL) za pomoci dotazníku týkajícího se kvality života Evropské organizace pro výzkum a léčbu onkologických onemocnění (*European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire*, EORTC QLQ-C30). Údaje HRQoL bylo možné analyzovat na podskupině celé populace studie. Přestože je analýza omezená, dostupné údaje naznačují, že pacienti v průběhu léčby přípravkem Vidaza nepozorují významné zhoršení kvality života.

Pediatrická populace

Studie AZA-JMML-001 byla mezinárodní, multicentrická, otevřená studie fáze 2 k vyhodnocení farmakokinetiky, farmakodynamiky, bezpečnosti a účinnosti přípravku Vidaza před HSCT u pediatrických pacientů s nově diagnostikovanou pokročilou MDS nebo JMML. Primárním cílem klinické studie bylo vyhodnotit účinek přípravku Vidaza pro míru odpovědi v cyklu 3, dni 28.

Pacienti (MDS, n = 10; JMML, n = 18,3 měsíce až 15 let; 71 % mužů) byli léčeni intravenózně podávaným přípravkem Vidaza 75 mg/m², denně ve dnech 1 až 7 a 28denním cyklu po minimálně 3 cykly a maximálně 6 cyklů.

Registrace do studijní skupiny s MDS byla ukončena po 10 pacientech s MDS z důvodu nedostatečné účinnosti; u těchto 10 pacientů nebyly potvrzeny žádné klinické odpovědi.

Do studijní skupiny s JMML bylo zařazeno 18 pacientů (13 *PTPN11*, 3 *NRAS*, 1 *KRAS* somatické mutace a 1 klinická diagnóza neurofibromatózy typu 1 [*NF-1*]). Šestnáct pacientů dokončilo 3 cykly terapie a 5 z nich dokončilo 6 cyklů. U celkem 11 pacientů s JMML byla zaznamenána klinická odpověď v cyklu 3, ve dni 28, z těchto 11 subjektů, byla u 9 (50 %) subjektů potvrzena klinická odpověď (3 subjekty s cCR a 6 subjektů s cPR). Mezi kohortou pacientů s JMML léčených přípravkem Vidaza, mělo 7 pacientů (43,8 %) trvalou odpověď krevních destiček (počet > 100 x 10⁹/l) a 7 (43,8 %) pacientů potřebovalo transfuzi při HSCT. Celkem 17 z 18 pacientů postoupilo k HSCT.

Vzhledem k designu studie (malý počet pacientů a různé matoucí faktory) nelze na základě této klinické studie vyvodit, zda přípravek Vidaza před HSCT zlepšuje výsledek přežití u pacientů s JMML.

Studie AZA-AML-004 byla multicentrická otevřená studie fáze 2 k vyhodnocení bezpečnosti, farmakodynamiky a účinnosti přípravku Vidaza ve srovnání s režimem bez protinádorové léčby u dětí a mladých dospělých s AML v molekulárním relapsu po CR1.

Sedm pacientů (medián věku 6,7 roku [rozmezí 2 až 12 let]; 71,4 % mužů) bylo léčeno intravenózně podaným přípravkem Vidaza 100 mg/m², denně ve dnech 1 až 7 v 28denním cyklu po maximálně 3 cykly.

Pět pacientů mělo v den 84 hodnocení minimální reziduální onemocnění (MRD), přičemž 4 pacienti dosáhli buď molekulární stabilizace ($n = 3$) nebo molekulárního zlepšení ($n = 1$) a 1 pacient měl klinický relaps. Šest ze 7 pacientů (90 % [95% interval spolehlivosti = 0,4; 1,0]) léčených azacitidinem podstoupilo HSCT.

Vzhledem k malé velikosti vzorku nelze účinnost přípravku Vidaza u pediatrické AML stanovit.

Viz bod 4.8 pro informace o bezpečnosti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po subkutánním podání jednorázové dávky 75 mg/m^2 se azacitidin rychle vstřebával s maximální plazmatickou koncentrací $750 \pm 403 \text{ ng/ml}$ po 0,5 h po aplikaci (první odběrový bod). Absolutní biologická dostupnost azacitidinu po subkutánním podání v porovnání s intravenózním podáním (jednorázové dávky 75 mg/m^2) byla přibližně 89 % na základě plochy pod křivkou (AUC).

Plocha pod křivkou a maximální plazmatická koncentrace (C_{max}) po subkutánním podání azacitidinu byly poměrně přibližně v dávkovém rozmezí 25 až 100 mg/m^2 .

Distribuce

Po intravenózně podané dávce byl průměrný objem distribuce $76 \pm 26 \text{ l}$ a systémová clearance byla $147 \pm 47 \text{ l/hod}$.

Biotransformace

Na základě *in vitro* údajů se metabolismus azacitidinu nezdá být zprostředkován izoenzymy cytochromu P450 (CYP), UDP-glukuronosyltransferázou (UGT), sulfotransferázou (SULT) a glutathiontransferázou (GST).

Azacitidin podléhá spontánní hydrolyze a deaminaci zprostředkované cytidindeaminázou. U S9 frakci z lidských jater probíhala tvorba metabolitů nezávisle na NADPH, což naznačuje, že metabolismus azacitidinu nebyl zprostředkován izoenzymy cytochromu P450. *In vitro* studie azacitidinu s kultivovanými lidskými hepatocyty naznačuje, že v koncentracích $1,0 \text{ }\mu\text{M}$ až $100 \text{ }\mu\text{M}$ (tj. až asi 30násobně vyšší než klinicky dosažitelné koncentrace) azacitidin neindukuje CYP 1A2, 2C19, 3A4 ani 3A5. Ve studiích hodnotících inhibici sady izoenzymů P450 (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4) azacitidin v koncentracích až do $100 \text{ }\mu\text{M}$ nezpůsoboval inhibici. Z tohoto důvodu je indukce či inhibice CYP enzymů azacitidinem v klinicky dosažitelných plazmatických koncentracích nepravděpodobná.

Eliminace

Azacitidin se rychle ztrácí z plazmy s průměrným poločasem eliminace ($t_{1/2}$) 41 ± 8 minut po subkutánním podání. Po subkutánním podání 75 mg azacitidinu/ m^2 jednou denně po dobu 7 dní nedochází k žádné kumulaci. Hlavní cestou eliminace azacitidinu a/nebo jeho metabolitů je vylučování močí. Po intravenózním a subkutánním podání ^{14}C -azacitidinu bylo 85, resp. 50 % podané radioaktivity zjištěno v moči, zatímco ve stolici to bylo $< 1 \%$.

Zvláštní populace

Vlivy poruch funkce jater (viz bod 4.2), pohlaví, věku nebo rasy na farmakokinetické vlastnosti azacitidinu nebyly cíleně zkoumány.

Pediatrická populace

Ve studii AZA-JMML-001 byla farmakokinetická analýza určena na základě 10 pediatrických pacientů s MDS a 18 pediatrických pacientů s JMML v den 7 cyklu 1 (viz bod 5.1). Medián věku (rozpětí) pacientů s MDS byl 13,3 (1,9 – 15) roku a 2,1 (0,2 – 6,9) roku u pacientů s JMML.

Po intravenózním podání dávky 75 mg/m^2 , Vidaza rychle dosáhla C_{max} během 0,083 hodiny jak v populaci s MDS, tak v populaci s JMML. Geometrická střední hodnota C_{max}

byla 1797,5 a 1066,3 ng/ml, a geometrická střední hodnota $AUC_{0-\infty}$ byla 606,9 a 240,2 ng-h/ml v daném pořadí u pacientů s MDS a JMML. Geometrická střední hodnota distribučního objemu u subjektů s MDS byla 103,9 a u subjektů s JMML 61,1 l. Ukázalo se, že celková plazmatická expozice přípravku Vidaza byla vyšší u subjektů s MDS; nicméně mírná až vysoká variabilita mezi pacienty byla zaznamenána jak u AUC, tak u C_{max} .

Geometrická střední hodnota $t_{1/2}$ byla 0,4 a 0,3 hodiny a geometrická střední hodnota clearance byla u MDS 166,4 a u JMML 148,3 l/h.

Farmakokinetická data ze studie AZA-JMML-001 byla spojena a porovnána s farmakokinetickými daty od 6 dospělých subjektů s MSD, kterým bylo intravenózně podáváno 75 mg/ m² přípravku Vidaza ve studii AZA-2002-BA-002. Střední hodnota C_{max} a AUC_{0-t} přípravku Vidaza byla podobná mezi dospělými pacienty a pediatrickými pacienty po intravenózním podání (2750 ng/ml versus 2841 ng/ml a 1025 ng-h/ml versus 882,1 ng-h/ml, v daném pořadí).

Ve studii AZA-AML-004 byla farmakokinetická analýza provedena u 6 ze 7 pediatrických pacientů, kteří měli alespoň jednu měřitelnou farmakokinetickou koncentraci po podání dávky (viz bod 5.1). Medián věku (rozmezí) pacientů s AML byl 6,7 (2–12) let.

Po opakovaných dávkách 100 mg/m² byly geometrické průměry pro C_{max} a AUC_{0-tau} v cyklu 1, den 7 rovny 1557 ng/ml a 899,6 ng-h/ml, s vysokou interindividuální variabilitou (CV% 201,6 % a 87,8 %). Azacitidin rychle dosáhl C_{max} s mediánem doby po intravenózním podání 0,090 hodin, která klesala s geometrickým průměrem $t_{1/2} = 0,380$ hodin. Geometrické průměry pro clearance a distribuční objem byly 127,2 l/h a 70,2 l.

Farmakokinetická expozice (azacitidinu) pozorovaná u dětí s AML při molekulárním relapsu po CR1 byla srovnatelná s expozicí získanou ze souhrnných údajů 10 dětí s MDS a 18 dětí s JMML a rovněž srovnatelná s expozicí azacitidinu u dospělých s MDS.

Porucha funkce ledvin

Porucha funkce ledvin nemá žádný výrazný vliv na farmakokinetickou expozici azacitidinu po jednorázovém ani po opakovaném subkutánním podání. Po subkutánním jednorázovém podání dávky 75 mg/m² byly průměrné hodnoty expozice (AUC a C_{max}) u pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin zvýšené o 11-21 %, 15-27 %, respektive 41-66 %, ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. Expozice se však pohybovala ve stejném celkovém rozmezí expozic, jaké byly pozorovány u pacientů s normální funkcí ledvin. Azacitidin lze podávat pacientům s poruchou funkce ledvin bez počáteční úpravy dávek, pokud je u těchto pacientů sledována toxicita, protože azacitidin a/nebo jeho metabolity jsou vylučovány zejména ledvinami.

Farmakogenomika

Účinek známého polymorfismu cytidindeaminázy na metabolismus azacitidinu nebyl cíleně zkoumán.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Azacitidin indukuje genové mutace a chromozomální aberace v bakteriálních a savčích buněčných systémech *in vitro*. Potenciální kancerogenita azacitidinu byla hodnocena u myší a potkanů. Azacitidin indukoval nádory hematopoetického systému u samic myší po intraperitoneálním podání 3krát týdně po dobu 52 týdnů. U myší, kterým byl podáván azacitidin intraperitoneálně po dobu 50 týdnů byl pozorován zvýšený výskyt nádorů v lymforetikulárním systému, plicích, mléčné žláze a kůži. Studie tumorigenity u potkanů odhalila zvýšený výskyt nádorů varlat.

Studie časně embryotoxicity u myší odhalily 44 % četnost nitroděložní embryonální odúmrti (zvýšená resorpce) po jedné intraperitoneální injekci azacitidinu během organogeneze. Byly zjištěny vývojové abnormality mozku u myší po podání azacitidinu během uzavírání nebo před uzavřením tvrdého patra. U potkanů nezpůsobil azacitidin žádné nepříznivé reakce při podání v období před implantací, avšak v případě podání během organogeneze byl zřetelně embryotoxický. Fetální abnormality během organogeneze u potkanů zahrnují: anomálie CNS (exencefalie/encefalocelie), anomálie končetin

(mikromelie, koňská noha, syndaktylie, oligodaktylie) a další (mikroftalmie, mikrognatie, gastroschiza, edém, abnormality žeber).

Podání azacitidinu myším samcům před pářením s neléčenými samicemi mělo za následek snížení fertility a ztrátu potomstva během následného zárodečného a postnatálního vývoje. Léčba samců potkanů způsobila snížení hmotnosti varlat a nadvarlat, snížení počtu spermií, snížení počtu březostí, zvýšení počtu abnormálních embryí a zvýšení ztráty embryí u oplodněných samic (viz bod 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol (E 421)

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička s práškem:

4 roky

Po rekonstituci:

Jestliže je přípravek Vidaza rekonstituován nechlazenou vodou pro injekci, pak byla prokázána chemická a fyzikální stabilita pro použití rekonstituovaného léčivého přípravku při teplotě 25 °C 45 minut a při teplotě 2 °C až 8 °C 8 hodin.

Dobu použitelnosti rekonstituovaného léčivého přípravku je možné prodloužit rekonstitucí chlazenou (2 °C až 8 °C) vodou pro injekci. Jestliže se přípravek Vidaza rekonstituoval chlazenou (2 °C až 8 °C) vodou pro injekci, byla prokázána chemická a fyzikální stabilita pro použití rekonstituovaného léčivého přípravku při teplotě 2 °C až 8 °C 22 hodin.

Z mikrobiologického hlediska je třeba rekonstituovaný přípravek použít okamžitě. Jestliže není použit okamžitě, zodpovídá za podmínky a dobu uchování před použitím uživatel, a nesmí to být déle než 8 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C po rekonstituci nechlazenou vodou pro injekci, nebo 22 hodin po rekonstituci chlazenou (2 °C až 8 °C) vodou pro injekci.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neotevřené injekční lahvičky

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Rekonstituovaná suspenze

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z bezbarvého skla třídy I s butyl elastomerovou zátkou, hliníkovou pertlí a polypropylenovým krytem obsahující 100 mg azacitidinu.

Balení: 1 injekční lahvička

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Doporučení pro bezpečné zacházení

Přípravek Vidaza je cytotoxický léčivý přípravek a jako u jiných potenciálně toxických látek je třeba při manipulaci a přípravě azacitidinové suspenze postupovat opatrně. Mají být aplikovány postupy ke správné manipulaci a likvidaci protinádorových léčivých přípravků.

Jestliže se rekonstituovaný azacitidin dostane do kontaktu s kůží, okamžitě postižené místo pečlivě omyjte mýdlem a vodou. Pokud přijde do kontaktu se sliznicemi, vypláchněte pečlivě vodou.

Postup rekonstituce

Přípravek Vidaza je nutno rekonstituovat vodou pro injekci. Dobu použitelnosti rekonstituovaného léčivého přípravku je možné prodloužit rekonstitucí chlazenou (2 °C až 8 °C) vodou pro injekci. Podrobnosti o uchovávání rekonstituovaného přípravku jsou uvedeny níže.

1. Je třeba si připravit následující pomůcky: injekční lahvičku (lahvičky) azacitidinu, injekční lahvičku (lahvičky) s vodou pro injekci, nesterilní chirurgické rukavice, alkoholové polštářky, 5ml injekční stříkačku (stříkačky) s jehlou (jehlami).
2. Natáhněte 4 ml vody pro injekci do stříkačky, ujistěte se, že jste nenasáli žádný vzduch.
3. Vsuňte jehlu se stříkačkou obsahující 4 ml vody pro injekci skrz pryžový uzávěr injekční lahvičky s azacitidinem a vstříkněte vodu pro injekci do injekční lahvičky.
4. Vyjměte stříkačku a jehlu. Injekční lahvičku je třeba rázně protřepat, až se utvoří rovnoměrná kalná suspenze. Po rekonstituci obsahuje jeden ml suspenze 25 mg azacitidinu (100 mg/4 ml). Rekonstituovaný přípravek je homogenní, kalná suspenze, bez sraženin. Pokud suspenze obsahuje velké částice nebo sraženiny, musí se zlikvidovat. Po rekonstituci suspenzi nefiltrujte, mohlo by dojít k odstranění léčivé látky. Je potřeba vzít v úvahu, že filtry jsou obsaženy v některých adaptérech, jehlách a uzavřených systémech; proto se tyto systémy nemají používat pro podání léčivého přípravku po rekonstituci.
5. Očistěte pryžový uzávěr a vsuňte do injekční lahvičky novou stříkačku s jehlou. Injekční lahvičku je třeba otočit dnem vzhůru. Ujistěte se, že špička jehly je pod hladinou kapaliny. Natáhněte píst zpět a odeberte množství léčivého přípravku potřebné pro jednu dávku. Ujistěte se, že jste nenasáli do stříkačky žádný vzduch. Vytáhněte jehlu se stříkačkou z injekční lahvičky a jehlu zlikvidujte.
6. Pevně připojte novou subkutánní jehlu (doporučuje se velikost 25 G) ke stříkačce. Do jehly se před injekcí nemá nasát žádná suspenze, aby se snížil výskyt lokálních reakcí v místě aplikace.
7. Pokud je třeba více než jedna injekční lahvička, zopakujte všechny výše uvedené kroky pro přípravu suspenze. U dávek vyžadujících více než jednu injekční lahvičku se má dávka rovnoměrně rozdělit, např. dávka 150 mg = 6 ml, 2 stříkačky, každá se 3 ml. Vzhledem k retenci v injekční lahvičce a v jehle nemusí být možné nasát veškerou suspenzi z injekční lahvičky.
8. Obsah stříkačky s dávkou se musí těsně před podáním resuspendovat. Před podáním se má stříkačka naplněná rekonstituovanou suspenzí nechat po dobu až 30 minut dosáhnout teplotu přibližně 20 °C-25 °C. Pokud je uplynulá doba delší než 30 minut, suspenze se musí náležitě zlikvidovat a připravit nová. Při resuspendaci otáčejte rázně stříkačku mezi dlaněmi, až vznikne jednolitá kalná suspenze. Pokud suspenze obsahuje velké částice nebo sraženiny, musí se zlikvidovat.

Uchovávání rekonstituovaného přípravku

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

Kalkulace jednotlivé dávky

Celková dávka podle povrchu těla (*body surface area*, BSA) se vypočte následujícím způsobem:

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

Následující tabulka je uvedena pouze jako příklad výpočtu jednotlivé dávky azacitidinu na základě průměrné hodnoty BSA 1,8 m².

<u>Dávka mg/m²</u> <u>(% doporučené počáteční</u> <u>dávky)</u>	<u>Celková dávka</u> <u>vycházející z BSA 1,8 m²</u>	<u>Potřebný počet injekčních</u> <u>lahviček</u>	<u>Celkové potřebné</u> <u>množství rekonstituované</u> <u>suspenze</u>
75 mg/m ² (100 %)	135 mg	2 injekční lahvičky	5,4 ml
37,5 mg/m ² (50 %)	67,5 mg	1 injekční lahvička	2,7 ml
25 mg/m ² (33 %)	45 mg	1 injekční lahvička	1,8 ml

Způsob podání

Rekonstituovaný přípravek Vidaza se podává subkutánní injekcí (jehlu vsunout pod úhlem 45-90°), za použití jehly o velikosti 25 G, do horní části paže, do stehna nebo do břicha.

Dávky větší než 4 ml se mají aplikovat do dvou různých míst.

Místa vpichu injekce je třeba střídat. Další injekce je třeba podávat nejméně 2,5 cm od předchozího místa a nikdy ne do citlivého místa, do podlitiny, do zarudlého nebo zatvrdlého místa.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/08/488/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. prosince 2008
Datum posledního prodloužení registrace: 13. listopadu 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Nizozemsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vidaza 25 mg/ml prášek pro injekční suspenzi
azacitidinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje azacitidinum 100 mg. Po rekonstituci obsahuje jeden ml suspenze azacitidinum 25 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také mannitol.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro injekční suspenzi.
1 injekční lahvička - 100 mg

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze k jednorázovému použití. Suspenzi před podáním rázně protřepte.
Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxické

8. POUŽITELNOST

EXP

Doba použitelnosti rekonstituovaného léku viz příbalová informace.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublín 15, D15 T867
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/488/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Vidaza 25 mg/ml prášek pro injekční suspenzi
azacitidinum
Subkutánní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

100 mg

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Vidaza 25 mg/ml prášek pro injekční suspenzi azacitidinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Vidaza a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Vidaza používat
3. Jak se přípravek Vidaza používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Vidaza uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Vidaza a k čemu se používá

Co je přípravek Vidaza

Přípravek Vidaza je prostředek proti rakovině, který patří do skupiny léků zvaných antimetabolity. Přípravek Vidaza obsahuje léčivou látku azacitidin.

K čemu se přípravek Vidaza používá

Vidaza se používá u dospělých, kteří nemohou podstoupit transplantaci kmenových buněk, k léčbě:

- myelodysplastických syndromů (MDS) vyššího rizika.
- chronické myelomonocytové leukemie (CMML).
- akutní myeloidní leukemie (AML).

Jsou to onemocnění, která postihují kostní dřeň a mohou způsobit problémy s normální tvorbou krvinek.

Jak přípravek Vidaza působí

Přípravek Vidaza působí tak, že zamezuje růstu rakovinných buněk. Azacitidin se vestavuje do genetického materiálu buněk (kyselina ribonukleová (RNA) a deoxyribonukleová (DNA)). Pravděpodobně působí tak, že mění způsob, jakým buňka zapíná a vypíná geny, a také tím, že narušuje tvorbu nové RNA a DNA. Zdá se, že tímto působením napravuje problémy se zráním a růstem mladých krvinek v kostní dřeni, které způsobují myelodysplastické poruchy, a zabíjí rakovinné buňky při leukemii.

Informujte se u svého lékaře nebo zdravotní sestry, pokud máte jakékoliv otázky týkající se působení přípravku Vidaza nebo toho, proč Vám byl tento přípravek předepsán.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Vidaza používat

Nepoužívejte přípravek Vidaza

- jestliže jste alergický(á) na azacitidin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže máte pokročilou rakovinu jater.
- jestliže kojíte.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Vidaza se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

- jestliže máte snížený počet krevních destiček, červených nebo bílých krvinek.
- jestliže máte onemocnění ledvin.
- jestliže máte onemocnění jater.
- jestliže jste někdy měl(a) onemocnění srdce nebo srdeční infarkt, anebo máte v anamnéze plicní onemocnění.

Přípravek Vidaza může způsobit závažnou imunitní reakci zvanou “diferenciační syndrom” (viz bod 4).

Krevní testy

Před zahájením léčby přípravkem Vidaza a na začátku každé léčebné periody (nazývané „cyklus“) Vám budou provedeny krevní testy. Tím se kontroluje, zda máte dostatek krevních buněk a zda Vaše játra a ledviny správně fungují.

Děti a dospívající

Přípravek Vidaza se nedoporučuje pro použití u dětí a dospívajících do 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Vidaza

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Přípravek Vidaza může ovlivňovat účinek jiných léků. Některé léky mohou také ovlivnit účinek přípravku Vidaza.

Těhotenství, kojení a plodnost

Těhotenství

Přípravek Vidaza se nesmí používat během těhotenství, protože může být škodlivý pro dítě. Pokud jste žena, která může otěhotnět, musíte během léčby přípravkem Vidaza a ještě 6 měsíců po ukončení léčby přípravkem Vidaza používat účinnou antikoncepční metodu. Okamžitě informujte svého lékaře, pokud během léčby přípravkem Vidaza otěhotníte.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Kojení

Nesmíte kojit, jestliže používáte přípravek Vidaza. Není známo, zda se tento přípravek vylučuje do mateřského mléka.

Plodnost

Muži po dobu léčby přípravkem Vidaza nesmí počít dítě. Muži musí během léčby přípravkem Vidaza a ještě 3 měsíce po ukončení léčby přípravkem Vidaza používat účinnou antikoncepční metodu.

Informujte se u svého lékaře na možnost uchovat své sperma před zahájením této léčby.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neřídte ani nepoužívejte nástroje nebo stroje, pokud pocítíte nežádoucí účinky, jako je únava.

3. Jak se přípravek Vidaza používá

Před podáním přípravku Vidaza Vám Váš lékař na začátku každého léčebného cyklu podá další lék, aby zabránil nevolnosti a zvracení.

- Doporučená dávka přípravku je 75 mg na m² povrchu těla. Lékař určí dávku tohoto přípravku v závislosti na Vašem celkovém stavu, tělesné výšce a hmotnosti. Lékař bude sledovat Váš vývoj a podle potřeby může dávku upravit.
- Vidaza se podává každý den po dobu jednoho týdne, potom následuje období 3 týdnů bez podávání přípravku. Tento „léčebný cyklus“ se opakuje každé 4 týdny. Obvykle podstoupíte nejméně 6 léčebných cyklů.

Tento přípravek Vám podá lékař nebo zdravotní sestra jako injekci pod kůži (subkutánně). Injekce může být podána pod kůži na stehně, na břicho nebo na horní části paže.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Informujte ihned svého lékaře, pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

- Ospalost, třes, žloutenka, nadmuté břicho a snadná tvorba podlitin. Toto mohou být příznaky selhání jater a mohou ohrožovat život.
- **Otoky nohou a chodidel, bolest zad, snížené močení, zvýšená žížeň, rychlý puls, závrat' a nevolnost, zvracení nebo snížená chuť k jídlu a pocity zmatenosti, neklidu nebo vyčerpání.** Toto mohou být příznaky selhání ledvin a mohou ohrožovat život.
- **Horečka.** Ta může být způsobena infekcí v důsledku sníženého počtu bílých krvinek, což může ohrožovat život.
- **Bolest na hrudi nebo dušnost, což může být doprovázeno horečkou.** To může být způsobeno infekcí na plicích, označovanou jako „pneumonie“, a může ohrožovat život.
- **Krvácení.** Například krev ve stolici z důvodu krvácení v žaludku nebo ve střevech nebo krvácení do hlavy. To mohou být příznaky nízkého počtu krevních destiček v krvi.
- **Dýchací potíže, otok rtů, svědění nebo vyrážka.** To může být způsobeno alergickou (hypersenzitivní) reakcí.

Další nežádoucí účinky zahrnují:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u více než 1 osoby z 10)

- Snížený počet červených krvinek (anémie). Můžete se cítit unaveni a slabí.
- Snížený počet bílých krvinek. To může být doprovázeno horečkou. Jste také více náchylní k infekci.
- Nízký počet krevních destiček (trombocytopenie). Jste více náchylní ke krvácení a tvorbě podlitin.
- Zápca, průjem, nevolnost, zvracení.
- Pneumonie.
- Bolest na hrudi, dušnost.
- Únava (vyčerpání).
- Reakce v místě vpichu injekce včetně zarudnutí, bolesti nebo kožní reakce.
- Ztráta chuti k jídlu.
- Bolesti kloubů.
- Podlitiny.

- Vyrážka.
- Červené nebo purpurové skvrny pod kůží.
- Bolest břicha.
- Svědění.
- Horečka.
- Podráždění nosu nebo hrdla.
- Závrať.
- Bolest hlavy.
- Potíže se spaním (nespavost).
- Krvácení z nosu (epistaxe).
- Bolest svalů.
- Slabost (astenie).
- Ztráta tělesné hmotnosti.
- Nízká hladina draslíku v krvi.

Časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 10)

- Krvácení v hlavě.
- Infekce krve způsobená bakteriemi (sepsa). To může být způsobeno nízkou hladinou bílých krvinek v krvi.
- Selhání kostní dřeně. To může způsobit nízké hladiny červených a bílých krvinek a krevních destiček.
- Typ anémie, kdy je snížen počet červených a bílých krvinek a krevních destiček.
- Infekce v moči.
- Virová infekce způsobující tvorbu oparů (herpes).
- Krvácení z dásní, krvácení v žaludku nebo ve střevě, krvácení z konečníku způsobené hemeroidy (hemoroidální krvácení), krvácení do oka, podkožní krvácení nebo krvácení do kůže (modřina).
- Krev v moči.
- Vředy v ústech nebo na jazyku.
- Změny kůže v místě vpichu injekce. To může zahrnovat otok, zatvrdlinu, podlitinu, krvácení do kůže (modřina), vyrážku, svědění a změny v barvě kůže.
- Zarudnutí kůže.
- Infekce kůže (infekční celulitida-flegmóna).
- Infekce v nosu a krku nebo bolest v hrdle.
- Zánět nebo zahlnění nosu nebo vedlejších nosních dutin (sinusitida).
- Vysoký nebo nízký krevní tlak (hypertenze nebo hypotenze).
- Dušnost při pohybu.
- Bolest v krku a oblasti hlasivek.
- Špatné trávení.
- Letargie.
- Pocit celkové nevolnosti.
- Úzkost.
- Zmatenost.
- Ztráta vlasů.
- Selhání ledvin.
- Dehydratace.
- Bílý povlak pokrývající jazyk, vnitřní stranu tváře a někdy strop dutiny ústní (patro), dásně a mandle (plísňová infekce v dutině ústní).
- Mdloby.
- Pokles krevního tlaku při poloze vstoje (ortostatická hypotenze) vedoucí k závratí při vstávání nebo sedání.
- Spavost, ospalost (somnia).
- Krvácení v souvislosti se zavedeným katetrem.

- Onemocnění postihující střeva, které může vést k horečce, zvracení a bolesti břicha (diverkulitida).
- Tekutina kolem plic (pleurální výpotek).
- Třesavka (zimnice).
- Svalové křeče.
- Vyvýšená svědivá vyrážka na kůži (kopřivka).
- Hromadění tekutiny kolem srdce (perikardiální výpotek).

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 osoby ze 100)

- Alergická (hypersenzitivní) reakce.
- Třes.
- Selhání jater.
- Velké, švestkově zbarvené, vystouplé, bolestivé skvrny na kůži doprovázené horečkou.
- Bolestivé vředy na kůži (pyoderma gangrenosum)
- Zánět osrdečníku (obalu okolo srdce) (perikarditida).

Vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 1 000)

- Suchý kašel.
- Bezbolestné otoky konečků prstů (paličkovité prsty).
- Syndrom nádorového rozpadu – metabolické komplikace, které se mohou objevit v průběhu léčby zhoubného onemocnění a někdy i bez léčby. Tyto komplikace jsou způsobené produktem odumírajících nádorových buněk a mohou zahrnovat následující: změny chemického složení krve; zvýšené hodnoty draslíku, fosforu, kyseliny močové a snížené hodnoty vápníku v krvi, což vede ke změnám funkce ledvin, srdečního rytmu, epileptickým záchvatům/křečím a někdy k úmrtí.

Není známo (z dostupných údajů nelze určit četnost výskytu)

- Infekce hlubších vrstev kůže, která se rychle šíří, přičemž dochází k poškození kůže a tkáně, a může ohrozit život (nekrotizující fasciitida).
- Závažná imunitní reakce (diferenciační syndrom), která může způsobit horečku, kašel, dýchací potíže, vyrážku, snížené množství moči, nízký krevní tlak (hypotenzi), otoky paží nebo nohou a rychlý přírůstek tělesné hmotnosti.
- Zánět krevních cév v kůži, který může mít za následek vyrážku (kožní vaskulitidu).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Vidaza uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku injekční lahvičky a na krabici. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Za uchovávání přípravku Vidaza je zodpovědný Váš lékař, lékárník nebo zdravotní sestra. Oni také zodpovídají za přípravu a správnou likvidaci nespotebovaného přípravku Vidaza.

Neotevřené injekční lahvičky tohoto přípravku – nevyžadují žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Při okamžitém použití

Jakmile je suspenze připravena, musí být podána do 45 minut.

Při pozdějším použití

Jestliže je suspenze přípravku Vidaza připravena za použití nechlazené vody pro injekci, musí se suspenze okamžitě po připravení umístit do chladničky (2 °C–8 °C). Zde je možné ji uchovávat maximálně 8 hodin.

Jestliže je suspenze přípravku Vidaza připravena za použití vody pro injekci, která byla uchovávána v chladničce (2 °C–8 °C), musí se suspenze okamžitě po připravení umístit do chladničky (2 °C–8 °C). Zde je možné ji uchovávat maximálně 22 hodin.

Před podáním se má suspenze nechat po dobu až 30 minut dosáhnout pokojovou teplotu (20 °C–25 °C).

Jsou-li v suspenzi přítomné velké částice, je nutné suspenzi zlikvidovat.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Vidaza obsahuje

- Léčivou látkou je azacitidinum. Jedna injekční lahvička obsahuje azacitidinum 100 mg. Po rekonstituci ve 4 ml vody pro injekci obsahuje rekonstituovaná suspenze 25 mg azacitidinu/ml.
- Pomocnou látkou je mannitol (E421).

Jak přípravek Vidaza vypadá a co obsahuje toto balení

Vidaza je bílý prášek pro injekční suspenzi a dodává se ve skleněné injekční lahvičce, která obsahuje 100 mg azacitidinu. Jedno balení obsahuje jednu injekční lahvičku přípravku Vidaza.

Držitel rozhodnutí o registraci

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irsko

Výrobce

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Nizozemsko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Doporučení pro bezpečné zacházení

Přípravek Vidaza je cytotoxický léčivý přípravek a jako u jiných potenciálně toxických látek je třeba při manipulaci a přípravě azacitidinové suspenze postupovat opatrně. Mají být aplikovány postupy ke správné manipulaci a likvidaci protinádorových léčivých přípravků.

Jestliže se rekonstituovaný azacitidin dostane do kontaktu s kůží, okamžitě postižené místo pečlivě omyjte mýdlem a vodou. Pokud přijde do kontaktu se sliznicemi, vypláchněte pečlivě vodou.

Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny níže (viz „Postup rekonstituce“).

Postup rekonstituce

Přípravek Vidaza je nutno rekonstituovat vodou na injekci. Dobu použitelnosti rekonstituovaného léčivého přípravku je možné prodloužit rekonstitucí chlazenou (2 °C až 8 °C) vodou pro injekci. Podrobnosti o uchovávání rekonstituovaného přípravku jsou uvedeny níže.

1. Je třeba si připravit následující pomůcky:
injekční lahvičku (lahvičky) azacitidinu, injekční lahvičku (lahvičky) s vodou pro injekci, nesterilní chirurgické rukavice, alkoholové polštářky, 5ml injekční stříkačku (stříkačky) s jehlou (jehlami).
2. Natáhněte 4 ml vody pro injekci do stříkačky, ujistěte se, že jste nenasáli žádný vzduch.
3. Vsuňte jehlu se stříkačkou obsahující 4 ml vody pro injekci skrz pryžový uzávěr injekční lahvičky s azacitidinem a vstříkněte vodu pro injekci do injekční lahvičky.
4. Vyjměte stříkačku a jehlu. Injekční lahvičku je třeba rázně protřepat, až se utvoří rovnoměrná kalná suspenze. Po rekonstituci obsahuje jeden ml suspenze 25 mg azacitidinu (100 mg/4 ml). Rekonstituovaný přípravek je homogenní kalná suspenze bez sraženin. Pokud suspenze obsahuje velké částice nebo sraženiny, musí se zlikvidovat. Po rekonstituci suspenzi nefiltrujte, mohlo by dojít k odstranění léčivé látky. Je potřeba vzít v úvahu, že filtry jsou obsaženy v některých adaptérech, jehlách a uzavřených systémech; proto se tyto systémy nemají používat pro podání léčivého přípravku po rekonstituci.
5. Očistěte pryžový uzávěr a vsuňte do injekční lahvičky novou stříkačku s jehlou. Injekční lahvičku je třeba otočit dnem vzhůru. Ujistěte se, že špička jehly je pod hladinou kapaliny. Natáhněte píst zpět a odeberte množství léčivého přípravku potřebné pro jednu dávku. Ujistěte se, že jste nenasáli do stříkačky žádný vzduch. Vytáhněte jehlu se stříkačkou z injekční lahvičky a jehlu zlikvidujte.
6. Pevně připojte novou subkutánní jehlu (doporučuje se velikost 25 G) ke stříkačce. Do jehly se před injekcí nemá nasát žádná suspenze, aby se snížil výskyt lokálních reakcí v místě aplikace.
7. Pokud je třeba více než jedna injekční lahvička, zopakujte všechny výše uvedené kroky pro přípravu suspenze. U dávek vyžadujících více než jednu injekční lahvičku se má dávka rovnoměrně rozdělit, např. dávka 150 mg = 6 ml, 2 stříkačky, každá se 3 ml. Vzhledem k retenci v injekční lahvičce a v jehle nemusí být možné nasát veškerou suspenzi z injekční lahvičky.
8. Obsah stříkačky s dávkou se musí těsně před podáním resuspendovat. Teplota suspenze v době podání injekce má být přibližně 20 °C-25 °C. Při resuspendaci otáčejte rázně stříkačku mezi dlaněmi, až vznikne jednolitá kalná suspenze. Pokud suspenze obsahuje velké částice nebo sraženiny, musí se zlikvidovat.

Uchovávání rekonstituovaného přípravku

K okamžitému použití

Suspenzi přípravku Vidaza je možné připravit těsně před použitím, ale rekonstituovaná suspenze se musí aplikovat během 45 minut. Pokud je uplynulá doba delší než 45 minut, rekonstituovaná suspenze se musí náležitě zlikvidovat a připravit nová.

Pro pozdější použití

Jestliže je k rekonstituci použita nechlazená voda pro injekci, musí se rekonstituovaná suspenze okamžitě uchovat v chladničce (2 °C až 8 °C). Zde je možné ji uchovávat maximálně 8 hodin. Pokud je uplynulá doba uchovávání v chladničce delší než 8 hodin, suspenze se musí náležitě zlikvidovat a připravit nová.

Jestliže je k rekonstituci použita chlazená (2 °C až 8 °C) voda pro injekci, musí se rekonstituovaná suspenze okamžitě uchovat v chladničce (2 °C až 8 °C). Zde je možné ji uchovávat maximálně 22 hodin. Pokud je uplynulá doba uchovávání v chladničce delší než 22 hodin, suspenze se musí náležitě zlikvidovat a připravit nová.

Před podáním se má stříkačka naplněná rekonstituovanou suspenzí nechat po dobu až 30 minut dosáhnout teplotu přibližně 20 °C-25 °C. Pokud je uplynulá doba delší než 30 minut, suspenze se musí náležitě zlikvidovat a připravit nová.

Kalkulace jednotlivé dávky

Celková dávka podle povrchu těla (*body surface area*, BSA) se vypočte následujícím způsobem:

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

Následující tabulka je uvedena pouze jako příklad výpočtu jednotlivé dávky azacitidinu na základě průměrné hodnoty BSA 1,8 m².

<u>Dávka mg/m²</u> <u>(% doporučené počáteční dávky)</u>	<u>Celková dávka</u> <u>vycházející z BSA 1,8 m²</u>	<u>Potřebný počet injekčních</u> <u>lahviček</u>	<u>Celkové potřebné</u> <u>množství rekonstituované</u> <u>suspenze</u>
75 mg/m ² (100 %)	135 mg	2 injekční lahvičky	5,4 ml
37,5 mg/m ² (50 %)	67,5 mg	1 injekční lahvička	2,7 ml
25 mg/m ² (33 %)	45 mg	1 injekční lahvička	1,8 ml

Způsob podání

Po rekonstituci suspenzi nefiltrujte.

Rekonstituovaný přípravek Vidaza se podává subkutánní injekcí (jehlu vsunout pod úhlem 45-90°), za použití jehly o velikosti 25 G, do horní části paže, do stehna nebo do břicha.

Dávky větší než 4 ml se mají aplikovat do dvou různých míst.

Místa vpichu injekce je třeba střídát. Další injekce je třeba podávat nejméně 2,5 cm od předchozího místa a nikdy ne do citlivého místa, do podlitiny, do zarudlého nebo zatvrdlého místa.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.