

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AZAVIX 100 mg SC enjeksiyonluk süspansiyon için toz içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her flakon 100mg azasitidin içerir.

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

Yardımcı maddeler:

Sükroz 170.00 mg

Monosodyum Fosfat Monohidrat 0.875 mg

Disodyum Hidrojen Fosfat Dihidrat 1.525 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk süspansiyon için toz.

Beyaz ila beyaza yakın liyofilize toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonları

AZAVIX hematopoietik kök hücre transplantasyonuna uygun olmayan yetişkin hastalarda:

- Uluslararası Prognostik Skorlama Sistemi"ne (IPSS) göre intermediate 2 ve yüksek risk miyelodisplastik sendrom (MDS)
- Miyeloproliferatif bozukluk olmaksızın kemik iliği blastı %10-29 arasında olan kronik miyelomonositer lösemi (KMML)
- Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırmasına göre %20-30 blast ve çoklu serili displazisi olan akut miyeloid lösemi (AML)
- Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırmasına göre %30'dan fazla kemik iliği blastı olan 65 yaş ve üstü akut miyeloid lösemi (AML)

tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

AZAVIX tedavisi kemoterapötik ajanlar konusunda tecrübeli bir hekim tarafından başlanmalı ve izlenmelidir. Hastalara, tedavi öncesinde bulantı ve kusmaya karşı anti-emetik premedikasyonu uygulanmalıdır.

Dozaj:

İlk tedavi siklusunda tavsiye edilen başlangıç dozu tedavi öncesi hematoloji laboratuvar değerlerinden bağımsız olarak, tüm hastalar için vücut yüzey alanına göre 75 mg/m^2 dozunda olmalı, subkutan olarak 7 gün boyunca yapılan enjeksiyonları takiben 21 günlük bir ara verilmelidir (28 gün süren tedavi siklusu).

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

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

Hematolojik Toksisite Nedeniyle Doz Ayarlaması:

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

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

Tedavi öncesi başlangıca göre kan sayımı değerleri düşmemiş hastalarda (örneğin beyaz kan hücresi - BKH- $\geq 3.0 \times 10^9/l$ ve MNS $\geq 1.5 \times 10^9/l$ ve trombosit $\geq 75.0 \times 10^9/l$) AZAVIX tedavisine bağlı olarak hematolojik toksisite ortaya çıkarsa, bir sonraki tedavi siklusu trombosit sayısı ve MNS değerleri düzeline kadar ertelenmelidir. 14 Gün içerisinde değerlerde iyileşme sağlanırsa herhangi bir doz değişikliğine gerek yoktur. Ancak 14 gün içerisinde iyileşme sağlanamazsa bu durumda aşağıdaki tabloya göre doz azaltılması yapılmalıdır. Doz ayarlamalarını takiben siklus 28 güne döndürülmelidir.

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

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

Tedavi öncesi başlangıca göre kan sayımı değerleri düşmüş hastalarda (örneğin beyaz kan hücresi- BKH- $< 3.0 \times 10^9/l$ veya MNS $< 1.5 \times 10^9/l$ veya trombosit $< 75.0 \times 10^9/l$) AZAVIX tedavisini takiben BKH ya da MNS ya da trombosit sayısında, uygulama öncesine göre \leq %50 bir azalma ya da %50'den fazla olmasma rağmen herhangi bir hücre seri farklılaşmasında iyileşme görülmesi durumunda doz ayarlamasına ya da tedavinin ertelenmesine gerek yoktur.

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

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

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

Doz ayarlamalarını takiben siklus 28 güne döndürülmelidir.

Özel Popülasyonlar:

Böbrek Yetmezliği:

Azasitidin, başlangıç doz ayarlaması olmaksızın böbrek yetmezliği olan hastalara uygulanabilir (bakınız Bölüm 5.2). Eğer serum bikarbonat düzeyinde nedeni açıklanamayan bir şekilde 20

mmol/l' nin altında azalma ortaya çıkarsa, bir sonraki siklusta doz %50 azaltılmalıdır. Eğer serum kreatinin ya da kan üre azot (BUN) değerleri açıklanamayan bir şekilde başlangıç değerlerinin ≥ 2 kat üzerine ve normal değerlerin en üst sınırı (ULN)'na çıkarsa, değerler normale ya da başlangıç değerlerine dönene kadar bir sonraki siklus ertelenmeli ve takip eden tedavi siklusunda doz %50 azaltılmalıdır (bakınız Bölüm 4.4).

Karaciğer Yetmezliği:

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

Yaşlı Hastalar:

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

Çocuklar ve Adölesanlar:

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

Laboratuvar Testleri:

Tedaviye başlamadan ve her tedavi siklusu öncesinde; karaciğer fonksiyon testleri, serum kreatinin ve serum bikarbonat seviyeleri ölçülmelidir. Tedaviye başlamadan ve en az her tedavi siklusundan önce, cevap ve toksisiteyi izlemek gerekli olduğu için tam kan sayımları yapılmalıdır.

Uygulama Yöntemi:

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

4.3 Kontrendikasyonlar

- Azasitidin veya Bölüm 6.1’de listelenen 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 esnasında, özellikle ilk 2 siklus sırasında (bkz. Bölüm 4.8), anemi, nötropeni ve trombositopeni sık gözlenmektedir. Cevap ve toksisiteyi izlemek gerekli olduğu için, en az her tedavi siklusundan önce tam kan sayımları yapılmalıdır. İlk siklus için önerilen dozun uygulanmasından sonra, en düşük sayımlara ve hematolojik cevaba dayanarak (bkz. Bölüm 4.2), daha sonraki sikluslar için doz azaltılabilir veya uygulama geciktirilebilir.

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

Karaciğer yetmezliği

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

Böbrek yetmezliği

Kemoterapötik ajanlarla birlikte i.v. azasitidin ile tedavi edilen hastalarda serum kreatinin düzeyi artışı, böbrek yetmezliği ve ölümlerle 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.

Böbrek fonksiyonu normal olan hastalar ile böbrek yetmezliği olan hastalar arasında advers etkilerin sıklığı açısından klinik bir farklılık olmamasına rağmen, azasitidin ve/veya metabolitleri esas olarak böbrekten atıldığı için böbrek yetmezliği olan hastalar yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.2)

Laboratuvar Testleri:

Tedaviye başlamadan ve her tedavi siklusundan önce karaciğer fonksiyon testleri, serum kreatinin ve serum bikarbonat düzeyleri belirlenmelidir.

Tedaviye başlamadan önce ve en az her tedavi siklusundan önce, cevap ve toksisiteyi izlemek gerekli olduğu için tam kan sayımları yapılmalıdır. (bkz. Bölüm 4.8)

Kalp ve akciğer hastalığı

Ciddi konjestif kalp yetmezliği, klinik olarak stabil olmayan kalp hastalığı veya akciğer hastalığı olan hastalar klinik çalışmalara (AZA PH GL 2003 CL 001 ve AZA-AML-001) alınmamıştır ve bu yüzden azasitidin bu hastalarda güvenliliği ve etkililiği saptanamamıştır. Bilinen bir kalp veya akciğer hastalığı geçmişi olan hastalarda yapılan bir klinik çalışmadan alınan yeni veriler, Azasitidin ile kardiyak olayların insidansında önemli bir artış olduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu nedenle, bu hasta grubunda Azasitidin kullanırken dikkatli olunması önerilir. Azasitidin ile tedavi öncesinde ve tedavi sırasında kardiyopulmoner değerlendirme yapılması düşünülmelidir.

Nekrotizan fasiit

Azasitidin ile tedavi edilen hastalarda, ölümcül vakalar da dahil olmak üzere nekrotizan fasiit rapor edilmiştir. Nekrotizan fasiit gelişen hastalarda, azasitidin tedavisi hemen durdurulmalı ve acilen uygun bir tedaviye başlanmalıdır.

Tümör lizis sendromu

Tedavi öncesinde yüksek tümör yükü olan hastalar tümör lizis sendromu açısından risk altındadır. Bu hastalar yakın takip edilmeli ve uygun önlemler alınmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

In vitro verilere göre sitokrom P450 izoenzimleri (CYP'ler), UDP-glukuronoziltransferazlar (UGT'ler), sülfotransferazlar (SULT'ler) ve glutatyon transferazların (GST'ler) azasitidin

metabolizmasında yer almadığı görülmektedir; bu nedenle bu metabolik enzimlerle ilişkili *in vivo* etkileşim olasılığının olmadığı düşünülmektedir.

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

Azasitidin ile klinik ilaç etkileşme çalışmaları yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik Kategorisi D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Erkekler ve çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar 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 anne için avantajları fetus için olası risklerine karşı her vak²a için tartışılarak karar verilmelidir.

Laktasyon dönemi:

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

Üreme yeteneği/Fertilite:

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

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

4.7. Araç ve makine kullanımını üzerindeki etkiler

Azasitidin araç ve makine kullanımına hafif ve orta derecede etkisi vardır. Ayrıca, azasitidin tedavisi sırasında yorgunluk gibi istenmeyen etkilerin oluşabileceği konusunda hastalar bilgilendirilmelidir. Bu nedenle, araç ve makine kullanırken dikkatli olunması önerilmektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

MDS, KMMML ve %20-30 kemik iliği blastlı AML'si olan yetişkinlerde:

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

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

Bir klinik çalışmada (AZA PH GL 2003 CL 001) belirlenmiş çok yaygın görülen ciddi advers reaksiyonlar febril nütropeni (%8.0) ve anemi (%2.3) olup bu çalışmayı destekleyen çalışmalarda da (CALGB 9221 ve CALGB 8921) benzer ciddi advers reaksiyonlar raporlanmıştır. Daha az sıklıkta bildirilen diğer ciddi advers reaksiyonlar nütropenik sepsis (% 0.8) ve bazen ölümcül sonuçları olabilen pnömoni (%2.5) gibi enfeksiyonları, trombositopeni (%3.5), aşırı duyarlılık reaksiyonları (%0.25) ve kanama olaylarını [örneğin serebral kanama (%0.5), gastrointestinal kanama (%0.8) ve intrakraniyal kanama (%0.5)] içermektedir.

% 30'dan fazla kemik iliği blastı olan 65 yaş ve üstü hastalarda:

Azasitidin tedavi kolunda AZA-AML-001 çalışması ile belirlenmiş olan çok yaygın ciddi advers reaksiyonlar (\geq % 10) arasında febril nütropeni (%25), pnömoni (%20.3) ve pireksi (%10.6) bulunmaktadır. Ayrıca daha az sıklıkla raporlanmış olan ciddi advers reaksiyonlar arasında sepsis (%5.1), anemi (%4.2), nütropenik sepsis (%3.0), idrar yolu enfeksiyonu (%3.0), trombositopeni (%2.5), nütropeni (%2.1), selülit (%2.1), baş dönmesi (% 2.1) ve dispne (%2.1) bulunmaktadır.

Azasitidin tedavisi ile en sık raporlanan advers reaksiyonlar (%30), kabızlık (%41.9), mide bulantısı (%39.8) ve ishali de (%36.9) içeren sindirim sistemi olayları (genellikle Derece 1-2),

pireksiyi de (%37.7) içeren genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin durumlar (genellikle Derece 1-2) ve febril nötropeni (%32.2) ve nötropeni (%30.1) de içeren hematolojik olaylardır (genellikle Derece 3-4).

Aşağıdaki tablo azasitidin tedavisi ile ilişkili olabilecek advers reaksiyonları içermektedir. Sıklıklar, MDS ve AML üzerine yapılmış temel 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 ($\geq \%10$)	Yaygın ($\geq \%1 - < \%10$)	Yaygın olmayan ($\geq \%0.1 - < \%1$)	Seyrek ($\geq 1/10.000 - < 1/1000$)	Bilinmiyor
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Pnömoni* (bakteriyel, viral ve fungal dahil) Nazofarenjit	Sepsis* (Bakteriyel viral ve fungal dahil) Nötropenik sepsis* Solunum yolları enfeksiyonu (üst solunum yolları ve bronşit dahil) İdrar yolu enfeksiyonları Selülit Divertikül iltihabı Oral fungal enfeksiyon Sinüzit Farenjit Rinit Herpes simplex Deri enfeksiyonu			Nekrotizan fasiit*

Sistem Organ Sınıfı	Çok yaygın (≥%10)	Yaygın (≥%1- <%10)	Yaygın olmayan (≥%0.1- <%1)	Seyrek (≥1/10.000- <1/1000)	Bilinmiyor
Kan ve lenf sistem hastalıkları	Febril nütropeni* Nütropeni Lökopeni Trombositopeni Anemi	Pansitopeni* Kemik iliği yetmezliği			
Bağışıklık sistemi hastalıkları			Aşırı duyarlılık reaksiyonları		
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Anoreksi İştah kaybı Hipokalemi	Dehidratasyon		Tümör lizis sendromu	
Psikiyatrik hastalıklar	Uykusuzluk	Konfüzyonel durum Anksiyete			
Sinir sistemi hastalıkları	Baş dönmesi Baş ağrısı	Intrakraniyal kanama /Bayılma Uyku hali Letarji			
Göz hastalıkları		Göz kanaması Konjunktival kanama			
Vasküler hastalıklar		Hipotansiyon* Hipertansiyon Ortostatik hipotansiyon Hematom			
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Dispne Burun kanaması	Plevral efüzyon Efor dispnesi Faringolaringeal ağrı		İnterstisiyal akciğer hastalığı	
Gastrointestinal hastalıklar	İshal Kusma Kabızlık Bulantı Karın ağrısı (üst karın ağrısı ve karın rahatsızlığı dahil)	Gastrointestinal kanama* (Ağız kanaması dahil) Hemoroidal kanama Stomatit Diş eti kanaması Dispepsi			

* Nadir olarak ölümcül vakalar rapor edilmiştir.

Sistem Organ Sınıfı	Çok yaygın (≥%10)	Yaygın (≥%1- <%10)	Yaygın olmayan (≥%0.1- <%1)	Seyrek (≥1/10.000- <1/1000)	Bilinmiyor
Hepato-bilier hastalıkları			Karaciğer yetmezliği* İlerleyen hepatik koma		
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Peteşi Vücudun her yerinde olabilecek kaşıntı, Döküntü Ekimoz	Purpura Alopesi Ürtiker Eritem Maküler döküntü	Akut febril nötrofilik dermatozis piyoderma gangrenozum		
Kas-iskelet bozuklukları ve bağ doku ve kemik hastalıkları	Artralji Kas-iskelet ağrısı (sırt, kemik ve ekstremitelerde ağrıyı içeren)	Kas spazmları Miyalji			
Böbrek ve idrar hastalıkları		Böbrek yetmezliği* Hematüri Serum kreatinin düzeyinde artış	Renal tübüler asidoz		
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Pireksi* Yorgunluk Asteni Göğüs ağrısı Enjeksiyon bölgesinde ağrı Enjeksiyon bölgesinde reaksiyon (spesifik olmayan)	Enjeksiyon bölgesinde: morarma, hematom, sertleşme, döküntü, kaşıntı, enflamasyon, renk bozulması, nodül ve kanama Kırgınlık Titreme Katater bölge kanaması		Enjeksiyon bölgesinde nekroz	
Laboratuvar bulguları	Kilo kaybı				

* Nadir olarak ölümcül vakalar rapor edilmiştir.

Hematolojik advers reaksiyonlar

Azasitidin tedavisi ile ilişkili olarak çok yaygın rapor edilen ($\geq\%10$) hematolojik advers reaksiyonlar, genellikle 3. veya 4. dereceden anemi, trombositopeni, nütropeni, febril 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 (ömeğin G-CSF) ve anemi veya trombositopeni için transfüzyonlar ile gerektiği gibi tedavi edilmektedir.

Enfeksiyonlar

Miyelosupresyon nütropeniye ve enfeksiyon riskinin artmasına neden olabilir. Azasitidin alan hastalarda nütropenik sepsisi de içeren sepsis ve pnömoni gibi ve bazıları ölümcül sonuçlara neden olan ciddi advers reaksiyonlar rapor edilmiştir. Enfeksiyonlar, nütropeni için anti-enfektif ajanlar ve büyüme faktör desteği (ömeğin G-CSF) kullanımı ile kontrol altına alınabilir.

Kanama

Azasitidin alan hastalarda kanama görülebilir. Gastrointestinal kanama ve intrakraniyal kanama gibi ciddi advers reaksiyonlar rapor edilmiştir. Özellikle daha önceden trombositopenisi olan veya tedaviye bağlı trombositopenisi gelişen hastalar, kanama belirtileri ve semptomları için izlenmelidir.

Aşırı duyarlılık

Azasitidin alan hastalarda ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları 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 kesilmesine veya ana çalışmalarda 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 reaksiyonlar,

antihistaminikler, kortikosteroidler ve non-steroidal anti-enflamatuarlar (NSAIDler) gibi ilaçların birlikte kullanımını gerektirebilir. Bu kutanöz reaksiyonlar, bazen enjeksiyon bölgesinde oluşan yumuşak doku enfeksiyonlarından ayırt edilmelidirler. Pazarlama sonrasındaki gözlemlerde; azasitidin ile birlikte nadir vakalarda, ölüme yol açan selülit ve nekrotizan fasiit gibi yumuşak doku enfeksiyonları rapor edilmiştir. Enfeksiyöz advers reaksiyonların klinik yöntemi için 4.8 Enfeksiyonlar bölümüne bakınız.

Gastrointestinal advers reaksiyonlar

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

Renal advers reaksiyonlar

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

Hepatik advers reaksiyonlar

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

Kardiyak olaylar

Kardiyovasküler veya pulmoner hastalık geçmişi olduğu bilinen hastaların dahil edildiği bir klinik çalışmadan alınan veriler, Azasitidin ile tedavi edilen yeni AML teşhisi konmuş hastalarda kardiyak olaylarda istatistiki olarak önemli bir artış olduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Yaşlı hastalar

85 yaş ve üstü hastalarda azasitidinin güvenliliği ile ilgili sınırlı bilgi bulunmaktadır (AZA-AML-001 çalışmasında 85 yaş ve üstü 14 hasta [%5.9] bulunmaktadır.)

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye

Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

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 bilinen spesifik bir antidot yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik maddeler. Pirimidin analogları.

ATC kodu: L01BC07

Etki mekanizması:

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

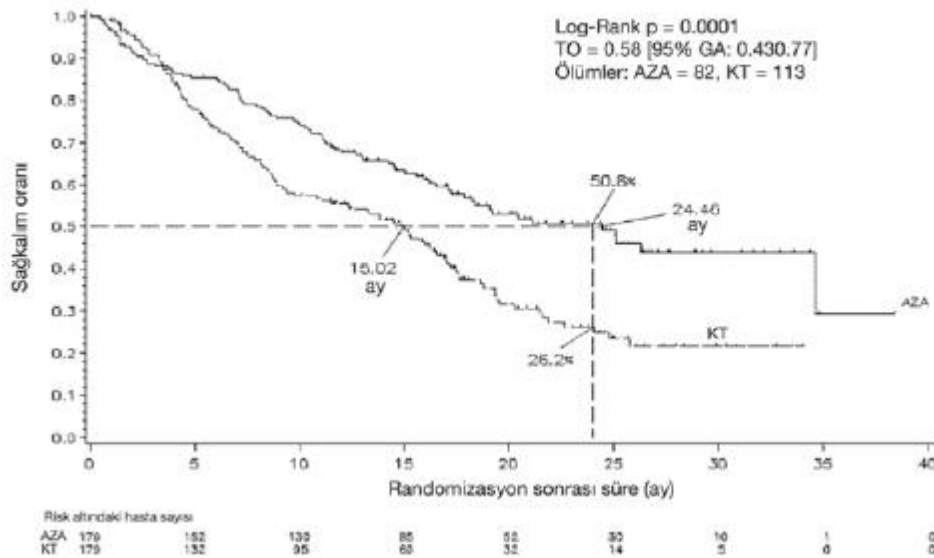
Klinik etkililik ve güvenlilik:

MDS, KMMML ve kemik iliğinde %20-30 blast olan AML tanılı yetişkinlerde,

Azasitidin'in etkililiği ve güvenliliği uluslararası, çok merkezli, kontrollü, açık-uçlu, randomize, paralel gruplu, Faz 3 karşılaştırmalı araştırmada incelenmiştir. Araştırmaya Uluslararası Prognostik

Skorlama Sistemine (UPSS) göre intermediate-2 ile yüksek riskli MDS ve Fransız Amerikan İngiliz (FAB) sınıflandırma sistemine göre ise RAEB, RAEB-T (%21-30 blast) ile mKMML olan MDS hastaları dahil edilmiş, sekonder MDS'si olan hastalar araştırmaya dahil edilmemiştir. Azasitidin (n=179) konvansiyonel tedavi rejimleri (n= 179) ile karşılaştırılmıştır. Konvansiyonel tedavi rejimleri, tek başına destek tedavi (n=105), düşük doz sitarabin ve beraberinde destek tedavi (n= 49) veya standart indüksiyon kemoterapi ile destek tedaviden (n= 25) oluşmuştur. Hastalar randomizasyondan önce doktorları tarafından 3 konvansiyonel tedavi rejiminden bir tanesine seçilmişlerdir. Hasta Azasitidin grubuna randomize olmamışsa, bu önceden seçilen rejimi almıştır. Hastanın araştırmaya dahil edilmesi için gereken kriterlerden bir tanesi de "Eastern Cooperative Oncology Group" (ECOG) performansının 0-2 arasında olmasıdır. Sekonder MDS'si olan hastalar araştırmaya dahil edilmemiştir. Araştırmanın primer sonlanım noktası toplam sağ kalım süresidir. Azasitidin medyan 9 siklus (1- 39 siklus aralığında) ve ortalama 10.2 siklus olacak şekilde 7 gün boyunca günlük 75 mg/m² subkutan dozda uygulanmış ve 21 gün ara verilmiştir (28 günden oluşan tedavi siklusu). Tedavi Amaçlı Popülasyonda (ITT) yaş ortalaması 69'dur (38-88 yaş arası).

358 hasta (179 azasitidin ve 179 konvansiyonel tedavi rejimleri üzerinde yapılan ITT analizinde, azasitidin ile medyan 24.46 aylık bir sağ kalıma karşı, konvansiyonel tedavi rejimi tedavisinde 15.02 aylık sağ kalım olduğu saptanmıştır. Aradaki fark 9.4 aydır. (p< 0.0001). Azasitidin kullanan hastalarda iki yıllık sağ kalım oranı % 50.8 iken, konvansiyonel tedavi rejimi hastalarında % 26.2'dir (p<0.0001)



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

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

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

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

Başlangıçta bir veya daha fazla sitogenetik anormalliği olan hastalarda, major sitogenetik yanıt görülen hastaların oranı azasitidin ve kombine konvansiyonel tedavi rejimi gruplarında birbirine benzerdir. Minör sitogenetik yanıt, kombine konvansiyonel tedavi rejimi grubu ile karşılaştırıldığında (%10), azasitidin grubunda (%34) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir (P= 0.0015).

% 30'dan fazla kemik iliği blastı olan 65 yaş ve üstü akut miyeloid lösemi (AML) hastaları

AZA-AML-001 klinik araştırmasında yer alan tedavi amaçlı hasta popülasyonuna ait sonuçlar aşağıda sunulmuştur (Bkz. 4.1- Terapötik Endikasyonlar).

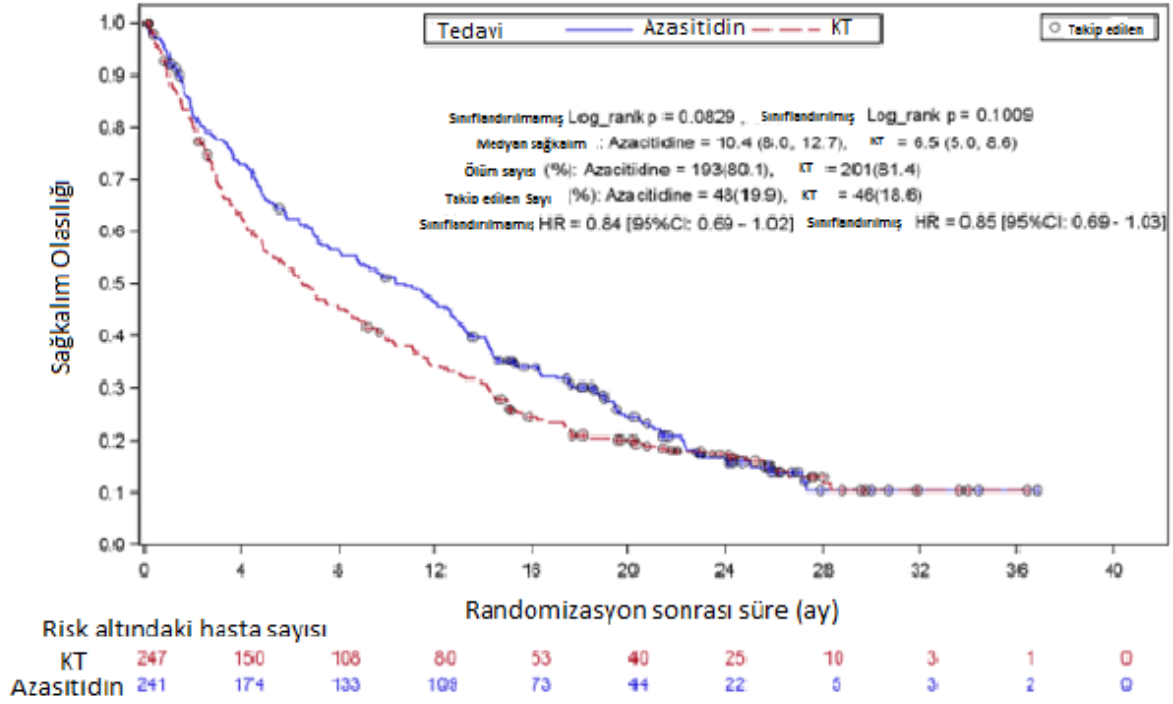
Azasitidin'in etkililik ve güvenliliği hematopoyetik kök hücre transplantasyonuna uygun olmayan, Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırmasına göre 65 yaş ve üstü yeni teşhis konmuş veya % 30'dan fazla kemik iliği blastlı ikincil AML'si olan hastalarda uluslararası, çok merkezli, kontrollü, açık-

uçlu, paralel grup Faz 3 çalışması yapılmıştır. Azasitidin ile birlikte en iyi destek tedavileri (n=241) konvansiyonel tedavi rejimleri ile karşılaştırılmıştır. Konvansiyonel tedavi rejimleri, tek başına destek tedavileri (n=45), düşük doz sitarabin ve beraberinde destek tedavileri (n=158) veya sitarabin ve antrasiklin ile birlikte standart yoğunlaştırılmış kemoterapi ile beraber destek tedaviden (n=44) oluşmaktadır. Randomizasyondan önce konvansiyonel tedavi rejimi alan 3 hastadan 1'i doktorları tarafından seçilmişlerdir. Hastalar eğer Azasitidin grubuna randomize edilmediyse önceden seçilmiş tedavi rejimini almaya devam etmiştir. Çalışmaya alınma kriterleri, hastaların ECOG performans durumlarının 0 ila 2 arasında olması ve orta dereceli veya düşük riskli sitogenetik anormalliği olmasıydı. Çalışmanın birincil sonlanım noktası genel sağkalım olarak belirlenmiştir.

Azasitidin alanlar için, 21 gün dinlenme periyodunu takiben 7 gün boyunca (28 günlük tedavi siklusu) 75 mg/m² subkutan medyan 6 siklus (1-28 siklus olacak şekilde uygulanırken, sadece en iyi destek tedavisi alanlarda medyan 3 siklus (1-20 siklus), düşük doz sitarabin alanlarda medyan 4 siklus (1-25 siklus) ve standart yoğunlaştırılmış kemoterapi alanlarda medyan 2 siklus (1-3 indüksiyon siklusu artı 1 veya 2 konsolidasyon siklusu) olacak şekilde uygulanmıştır.

Bireysel başlangıç parametreleri açısından Azasitidin ile konvansiyonel tedavi rejimindeki gruplar karşılaştırılabilir. Hastalardaki medyan yaş 75'tir (64 ile 91 yaş aralığı). % 75,2'si beyaz ırktan, % 59'u erkek hastalardan oluşmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırmasına göre başlangıçta hastaların % 60.7'si tek başına AML, %32.4'ü miylo displaziye bağlı değişiklikler ile AML, %4.1'i terapiye bağlı miyeloid neoplazma ve % 2.9'u tekrar eden genetik anormallikleri ile birlikte AML olarak kategorize edilmiştir.

488 hastanın ITT analizinde (241 hasta Azasitidin ve 247 hasta konvansiyonel tedavi rejimi ile tedavi edilmiştir.), Azasitidin tedavisi alan hastalar ile konvansiyonel tedavi rejimi alan hastalar da medyan sağkalım oranı sırasıyla 10.4 ay ve 6.5 aydır. Aradaki fark 3.8 aydır (p=0.1009). Tedavi etkisinin risk oranı 0.85'tir (%95 CI=0.69, 1.03). Bir yıllık sağkalım oranları Azasitidin alan hastalarda % 46.5, konvansiyonel tedavi rejimi alan hastalarda % 34.3'tür.



Önceden tanımlanmış başlangıçtaki prognostik faktörler için Cox PH modele uyarlanarak Azasitidin'in konvansiyonel tedavi rejimleri karşılaştırması için risk oranı 0.80 (% 95 CI=0.66,0.99; p0.0355) olarak belirlenmiştir.

Buna ek olarak, azasitidin ile önceden seçilmiş konvansiyonel tedavi rejimi alan hastalar karşılaştırıldığında çalışma istatistiksel olarak belirli bir fark göstermemesine rağmen, Azasitidin kullanan hastaların sağkalım oranı konvansiyonel tedavi rejimi seçeneklerinden destek tedavisi ve düşük doz sitarabin artı destek tedavisi alan hastalardan daha uzundur. Yoğun kemoterapi ile destek tedavisi alan hastalar ile karşılaştırıldığında ise sağkalım oranı benzerlik göstermektedir.

Azasitidin'in lehine toplam sağkalım yararı yönünden, bütün önceden seçilmiş alt gruplarda yaş [(75 yaş altı ve 75 yaş ve üstü), cinsiyet, ırk, ECOG performans durumu (0 veya 1 ve 2), temel sitogenetik risk (orta veya düşük), coğrafik bölge, AML'nin DSÖ sınıflandırması (miyelodisplaziye bağlı değişiklikler ile birlikte AML'yi de içeren), başlangıçtaki lökosit sayısı($\leq 5 \times 10^9/L$ ve $>5 \times 10^9/L$), başlangıçtaki kemik iliği blastı (% 50 ve daha az ve $> \% 50$ 'den çok), önceki MDS geçmişi] bir eğilim bulunmaktadır. Yalnızca çok küçük bir grupta toplam sağkalım risk oranı istatistiksel anlamlılığa ulaşmıştır. Bu gruplar arasında zayıf sitogenetik riski olan hastalar, miyelodisplaziye bağlı değişiklikler olan AML hastaları, 75 yaş altı hastalar, kadın hastalar ve beyaz ırktan hastalar yer almaktadır.

Hematolojik ve sitogenetik cevaplar araştırmacılar ve IRC tarafından benzer sonuçlar ile değerlendirilmişlerdir. IRC tarafından tam yanıtların oranı (tam remisyon [CR] ve kan sayımı düzelmesiz tam remisyon [CRi]) Azasitidin grubu için % 28.7, ve birleştirilmiş konvansiyonel tedavi rejimi için % 25.1 olarak belirlenmiştir (p=0.5384). CR ve Cri'ye ulaşan hastalarda, remisyon için medyan süre Azasitidin kullanan hastalarda 10.4 ay (% 95 CI =7.5, 15.2) olup, konvansiyonel tedavi rejimi alan hastalarda ise 12.3 aydır (% 95 CI =9.0, 17.0). Azasitidin ile tedavi edilen ve tam yanıt sağlanamayan hastalarda konvansiyonel tedavi rejimlerine göre sağ kalım avantajı gösterilmiştir.

Azasitidin tedavisi periferik kan değerlerini iyileştirmiş ve eritrosit ve trombosit transfüzyonu 16 ihtiyacını azaltmıştır. Eğer hasta sırasıyla 56 gün (8 hafta) boyunca veya randomizasyon öncesi bir veya daha fazla eritrosit veya trombosit transfüzyonu almışsa, başlangıçta eritrosit veya trombosit transfüzyonuna bağımlı kabul edilmiştir. Eğer hasta sırasıyla tedavi süresi boyunca ve raporlama periyodunda ardışık gelen herhangi 56 gün boyunca eritrosit veya trombosit transfüzyonu almıyorsa, eritrosit veya trombosit transfüzyonuna bağımlı olmadığı düşünölmektedir.

Başlangıçta eritrosit transfüzyonuna bağımlı olan Azasitidin gurubundaki hastalardan % 38.5'inin (% 95 CI=31.1, 46.2) tedavi periyodu süresince eritrosit transfüzyonuna bağımlılığı kalmamıştır. Birleştirilmiş konvansiyonel tedavi rejimi alan hastalarda bu oran % 27.5'tir (% 95 CI=20.9, 35.1). Başlangıçta eritrosit transfüzyonuna bağımlı olan ve tedavi ile transfüzyona bağımsız hale gelen hastalar için, transfüzyona bağımsız hale gelmek için geçen medyan süre Azasitidin gurubunda 13.9 ay iken konvansiyonel tedavi rejimi alan hastalarda ise bu süreye ulaşılamamıştır.

Çalışma başlangıcında trombosit transfüzyonuna bağımlı olan Azasitidin gurubundaki hastalardan %40.6'sının (% 95 CI=30.9, 50.8) tedavi periyodu süresince trombosit transfüzyonuna bağımlılığı kalmamıştır. Birleştirilmiş konvansiyonel tedavi rejimi alan hastalarda bu oran %29.3'tür (% 95 CI=19.7, 40.4). Başlangıçta trombosit transfüzyonuna bağımlı olan ve tedavi ile transfüzyona bağımsız hale gelen hastalar için, transfüzyona bağımsız hale gelmek için geçen medyan süre Azasitidin gurubunda 10.8 ay iken konvansiyonel tedavi rejimi alan hastalarda ise bu süre 19.2 aydır.

Sağlığa Bağlı Yaşam Kalitesi (HRQoL), Avrupa Organizasyonu Kanseri Araştırma ve Tedavi Çekirdek Yaşam Kalitesi (EORTC QLQ-C30) anketi kullanılarak belirlenmiştir. HRQoL verileri test çalışmasındaki bütün popölasyonun alt kümesi için analiz edilebilir. Analizde bazı

sınırlamalar olmasına rağmen, elde bulunan veriler Azasitidin tedavisi sırasında hastaların yaşam kalitesinde anlamlı bir kayıp yaşamadıklarını göstermektedir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Azasitidin tek 75 mg/m² subkutan doz uygulamasından sonra, azasitidin 0.5 saatte oluşan (ilk numune alma noktası) 750±403 ng/ml'lik doruk plazma konsantrasyonlarıyla hızla absorbe edilmiştir.

Eğri altındaki alana (EAA) dayanarak subkutan uygulama sonrası azasitidin I.V. azasitidine (tek 75 mg/m² doz) göre biyoyararlanımı eğri altındaki alan (EAA) olarak yaklaşık %89'dur.

Azasitidin subkutan uygulamasının eğri altındaki alanı ve maksimum plazma konsantrasyonu (C_{maks}) yaklaşık 25-100 mg/m² doz aralığı içinde orantılıdır.

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

İn 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 izoenziminde (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 3A4) inhibisyon oluşturmamıştır. Bu nedenle klinik olarak elde edilebilir azasitidin plazma konsantrasyonlarında enzim inhibisyonu olasılığı düşünülmemektedir.

Eliminasyon:

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

Azasitidin ve/veya metabolitleri başlıca idrarla atılır.

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Özel popülasyonlar:

Karaciğer yetmezliğinin (bkz Bölüm 4.2), cinsiyetin, yaşın veya ırkın azasitidin farmakokinetiği üzerine olan etkileri incelenmemiştir.

Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliğinin, tek ve çoklu subkutan uygulamalardan sonra azasitidin farmakokinetik maruziyetinde herhangi bir önemli etkisi yoktur. Tek 75 mg/m² subkutan doz uygulamasından sonra, normal böbrek fonksiyonu olan hastalara kıyasla hafif, orta ve ciddi böbrek yetmezliği olan hastaların ortalama maruziyet değerleri (EAA ve Cmaks), sırasıyla %11-21, %15-27 ve %41-66 oranında artmıştır. Bununla birlikte, maruziyet, normal böbrek fonksiyonu olan hastalar için gözlenen aynı genel maruziyet aralığındadır. Azasitidin ve/veya metabolitleri esas olarak böbrekten atıldığı için böbrek yetmezliği olan hastaların yakından izlenmesi koşulu ile, azasitidin, başlangıç doz ayarlaması olmaksızın böbrek yetmezliği olan hastalara uygulanabilir.

Farmakogenomikler:

Azasitidin metabolizması üzerinde bilinen sitidin deaminaz polimorfizmlerinin etkisi incelenmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

insidansının arttığı görülmüştür. Sıçanlarda bir tümör oluşturma çalışmasında testiküler tümörlerin insidansı artmıştır.

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

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

Sükroz

Monosodyum Fosfat Monohidrat

Disodyum Hidrojen Fosfat Dihidrat

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

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

6.3. Raf ömrü

24 ay

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

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

Mikrobiyolojik açıdan hazırlanan ürün derhal kullanılmalıdır. Hemen kullanılmayacak ise, kullanım öncesi saklama süresi ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve buzdolabında saklanmayan enjeksiyonluk su ile hazırlandığında 2-8°C'de 8 saatten fazla ve buzdolabında (2-8°C) saklanan enjeksiyonluk su ile hazırlandığında 2-8°C'de 22 saatten fazla olmamalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanayınız.

Hazırlanan tıbbi ürünün saklama koşulları için Bölüm 6.3'e bakınız

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Polipropilen başlıklı alüminyum kapakla kapatılmış ve kauçuk liyo-tıpalı 40ml'lik renksiz cam flakon (tip I).

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: AZAVIX 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 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.

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

buzdolabında maksimum 8 saat bekleyebilir. İlacın buzdolabında 8 saatten uzun süre kalması durumunda süspansiyon uygun şekilde atılmalı ve yeni bir doz hazırlanmalıdır.

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

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

Tek dozun hesaplanması

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

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

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

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

Teva İlaçları San. ve Tic. A.ř.

Fatih Sultan Mehmet Mah. Poligon Cad.

Buyaka 2 Sitesi No: 8 C-Blok Kat: 3

Ümraniye/ İstanbul

Tel: 216 656 67 00

Fax: 216 290 27 52

8. RUHSAT NUMARASI

2017/198

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 06.04.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ