BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vidaza 25 mg/ml pulver till injektionsvätska, suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 100 mg azacitidin. Efter beredning innehåller varje ml av suspensionen 25 mg azacitidin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektionsvätska, suspension.

Vitt, frystorkat pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vidaza är indicerat för behandling av vuxna patienter, som ej är lämpliga för hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT), med:

- myelodysplastiskt syndrom (MDS) klassificerat som intermediär-2-risk eller högrisk enligt IPSS (*International Prognostic Scoring System*),
- kronisk myelomonocytär leukemi (CMML) med 10–29 % benmärgsblaster utan myeloproliferativ sjukdom,
- akut myeloid leukemi (AML) med 20–30 % benmärgsblaster och multilinjär dysplasi, enligt Världshälsoorganisationens (WHO) klassificering.

Vidaza är indicerat för behandling av vuxna patienter i åldern 65 år eller äldre, som ej är lämpliga för HSCT med AML med > 30 % benmärgsblaster enligt WHO:s klassificering.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Vidaza skall initieras och övervakas under överinseende av läkare med erfarenhet av användningen av kemoterapeutiska medel. Patienter skall förmedicineras med antiemetika för illamående och kräkning.

<u>Dosering</u>
För alla patienter, oavsett hematologiska laboratorievärden vid baseline, är den rekommenderade startdosen i den första behandlingscykeln 75 mg/m^2 kroppsyta, injicerad subkutant dagligen i 7 dagar följt av en viloperiod om 21 dagar (28-dagars behandlingscykel).

Det rekommenderas att patienter behandlas i minst 6 cykler. Behandling skall pågå så länge som patienten har nytta av den eller fram till sjukdomsprogression.

Patienter skall övervakas med avseende på hematologiskt svar/toxicitet och njurtoxiciteter (se avsnitt 4.4); det kan bli nödvändigt att skjuta upp påbörjandet av nästa cykel eller minska dosen enligt beskrivning nedan.

Laboratorievärden
Leverfunktionsvärden, serumkreatinin och serumbikarbonat skall bestämmas innan behandling sätts in och före varje behandlingscykel. Fullständig blodkroppsräkning skall göras innan behandling inleds och efter behov, men åtminstone före varje behandlingscykel för att övervaka svar och toxicitet.

Dosjustering på grund av hematologisk toxicitet
Hematologisk toxicitet föreligger när det lägsta värdet under en viss cykel (nadir) för trombocyttalet sjunker ≤ 50,0 x 10^9/l och/eller nadir för det absoluta neutrofiltalet (*absolute neutrophil count*, ANC) sjunker ≤ 1 x 10^9/l.

Återhämtning definieras som en ökning av den/de celllinje(r) för vilka hematologisk toxicitet observerades till nadirvärdet plus minst hälften av skillnaden mellan nadir och baselinevärdet (dvs. återhämtning av blodkroppsvärden ≥ nadirvärdet + (0,5 x [baselinevärdet – nadirvärdet]).

Patienter utan sänkta blodkroppsvärden vid baseline (dvs. vita blodkroppar (White Blood Cells, WBC) ≥ 3,0 x 10^9/l och ANC ≥ 1,5 x 10^9/l och trombocyter ≥ 75,0 x 10^9/l) före den första behandlingen
Om hematologisk toxicitet observeras efter behandling med Vidaza skall nästa behandlingscykel skjutas upp tills dess att trombocyttalet och ANC har återhämtat sig. Om återhämtning uppnås inom 14 dagar behövs ingen dosjustering. Om återhämtning inte har uppnåtts inom 14 dagar, skall dosen sänkas enligt följande tabell. Efter dosändring skall cykelns duration återgå till 28 dagar.

Nadirvärden		% dos under nästa cykel, om återhämtning* inte uppnås inom 14 dagar
ANC (x 10^9/l)	Trombocyter (x 10^9/l)	
≤ 1,0	≤ 50,0	50 %
> 1,0	> 50,0	100 %

*Återhämtning = värde ≥ nadirvärdet + (0,5 x [baselinevärdet – nadirvärdet])

Patienter med sänkta blodkroppsvärden vid baseline (dvs. WBC < 3,0 x 10^9/l, ANC < 1,5 x 10^9/l, eller trombocyter < 75,0 x 10^9/l) före den första behandlingen
Nästa cykel skall inte skjutas upp och ingen dosjustering göras om sänkningen av WBC eller ANC eller trombocyttalet efter behandling med Vidaza, jämfört med värdena före behandling, är ≤ 50 %, eller större än 50 % men med en förbättring av differentieringen i någon cellinje.

Om sänkningen av WBC eller ANC eller trombocyter är större än 50 % av värdet före behandling utan någon förbättring av differentieringen i någon cellinje, skall nästa behandlingscykel med Vidaza skjutas upp tills dess att trombocyttalet och ANC har återhämtat sig. Om återhämtning uppnås inom 14 dagar behövs ingen dosjustering. Om återhämtning inte har uppnåtts inom 14 dagar, skall benmärgens cellularitet bestämmas. Om benmärgens cellularitet är > 50 %, skall ingen dosjustering göras. Om benmärgens cellularitet är ≤ 50 %, skall behandlingen skjutas upp och dosen sänkas enligt följande tabell:

Benmärgens cellularitet	% dos under nästa cykel om återhämtning inte uppnås inom 14 dagar	
	Återhämtning* ≤ 21 dagar	Återhämtning* > 21 dagar
15-50 %	100 %	50 %
< 15 %	100 %	33 %

*Återhämtning = värde ≥ nadirvärdet + (0,5 x [baselinevärdet – nadirvärdet])

Efter dosändring skall cykelns duration återgå till 28 dagar.

Särskilda populationer
Äldre personer

Inga särskilda dosjusteringar rekommenderas för äldre. Eftersom det är troligare att äldre patienter har nedsatt njurfunktion, kan det vara bra att kontrollera njurfunktionen.

Patienter med nedsatt njurfunktion
Azacitidin kan ges till patienter med nedsatt njurfunktion utan initial dosjustering (se avsnitt 5.2). Om serumbikarbonat utan förklaring sjunker till under 20 mmol/l, skall dosen sänkas med 50 % vid nästa cykel. Om serumkreatinin eller blodureakväve (BUN) utan förklaring stiger till ≥ 2 gånger högre än baselinevärdet och högre än övre normalgräns (ULN), skall nästa cykel skjutas upp till dess att värdena har återgått till det normala, eller baselinevärdet, och dosen skall sänkas med 50 % vid nästa behandlingscykel (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt leverfunktion
Inga formella studier har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4). Patienter med gravt nedsatt leverfunktion skall övervakas noga med avseende på biverkningar. Inga särskilda ändringar av startdosen rekommenderas för patienter med nedsatt leverfunktion före behandlingsstart; efterföljande dosändringar skall baseras på hematologiska laboratorievärden. Vidaza är kontraindicerat hos patienter med framskridna maligna levertumörer (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för Vidaza för barn i åldern 0–17 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt
Berett Vidaza skall injiceras subkutant i överarmen, låret eller buken. Injektionsstället skall roteras. Nya injektioner skall ges minst 2,5 cm från det tidigare injektionsstället och aldrig i områden där stället ömmar eller där blåmärken, rodnad eller förhårdnad föreligger.

Suspensionen skall inte filtreras efter beredning. Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Framskridna maligna levertumörer (se avsnitt 4.4).

Amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Hematologisk toxicitet
Behandling med azacitidin är förenad med anemi, neutropeni och trombocytopeni, särskilt under de första två cyklerna (se avsnitt 4.8). Fullständig blodkroppsräkning skall göras efter behov, men åtminstone före varje behandlingscykel för att övervaka svar och toxicitet. Efter administrering av den rekommenderade dosen i den första cykeln skall dosen för efterföljande cykler sänkas eller administreringen skjutas upp baserat på nadirvärden och hematologiskt svar (se avsnitt 4.2). Patienterna skall uppmanas att omedelbart rapportera feberepisoder. Patienter och läkare uppmanas också att vara observanta på tecken och symtom på blödning.

Nedsatt leverfunktion
Inga formella studier har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion. Progredierande leverkoma och död har rapporterats under behandling med azacitidin hos patienter med omfattande tumörbörda på grund av metastaserande sjukdom, i synnerhet hos patienter med baselinealbumin i serum < 30 g/l. Azacitidin är kontraindicerat hos patienter med framskridna maligna levertumörer (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion
Njurabnormiteter, från förhöjt serumkreatinin till njursvikt och död, har rapporterats hos patienter som behandlats med intravenöst azacitidin i kombination med andra kemoterapeutiska medel. Hos 5 försökspersoner med kronisk myeloisk leukemi (KML) som behandlades med azacitidin och etoposid utvecklades dessutom renal tubulär acidos, definierad som en sänkning av serumbikarbonat till < 20 mmol/l med alkalisk urin och hypokalemi (serumkalium < 3 mmol/l). Om serumbikarbonat sjunker utan förklaring (< 20 mmol/l) eller om serumkreatinin eller BUN stiger, skall dosen sänkas eller administreringen skjutas upp (se avsnitt 4.2).

Patienter skall uppmanas att omedelbart rapportera oliguri och anuri till läkaren.

Även om inga kliniskt relevanta skillnader i biverkningsfrekvensen noterades mellan försökspersoner med normal njurfunktion jämfört med dem med nedsatt njurfunktion, skall patienter med nedsatt njurfunktion övervakas noga med avseende på toxicitet eftersom azacitidin och/eller dess metaboliter huvudsakligen utsöndras via njurarna (se avsnitt 4.2).

Laboratorievärden
Leverfunktionsvärden, serumkreatinin och serumbikarbonat skall bestämmas innan behandling sätts in och före varje behandlingscykel. Fullständig blodkroppsräkning skall göras innan behandling inleds och efter behov, men åtminstone före varje behandlingscykel för att övervaka svar och toxicitet, se även avsnitt 4.8.

Hjärt- och lungsjukdom
Patienter med grav kongestiv hjärtsvikt, kliniskt instabil hjärtsjukdom eller lungsjukdom i anamnesen uteslöts från de pivotala registreringsstudierna (AZA PH GL 2003 CL 001 och AZA-AML-001) och således har azacitidins säkerhet och effekt hos dessa patienter inte fastställts. Nya data från en klinisk prövning på patienter med känd anamnes på hjärt- eller lungsjukdom visade en signifikant ökad förekomst av hjärthändelser med azacitidin (se avsnitt 4.8). Det rekommenderas därför att försiktighet iakttas vid förskrivning av azacitidin till dessa patienter. Utvärdering av hjärta och lungor före och under behandlingen bör övervägas.

Nekrotiserande fasciit
Nekrotiserande fasciit, inklusive fatala fall, har rapporterats hos patienter som behandlats med Vidaza. Behandling med Vidaza ska avbrytas hos patienter som utvecklar nekrotiserande fasciit och lämplig behandling ska omedelbart påbörjas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Baserat på *in vitro*-data förefaller metabolismen av azacitidin inte medieras av cytokrom P450-isoenzymer (CYP:er), UDP-glukuronosyltransferaser (UGT:er), sulfotransferaser (SULT:er) eller glutationtransferaser (GST:er); interaktioner relaterade till dessa metaboliserande enzymer *in vivo* anses därför osannolika.

Det är inte troligt att azacitidin har några kliniska signifikant hämmande eller inducerande effekter på cytokrom P450-enzymer (se avsnitt 5.2).

Inga formella kliniska interaktionsstudier med azatidicin har utförts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Födelsekontroll hos män och kvinnor
Kvinnor i fertil ålder och män skall använda effektiva preventivmetoder under och upp till 3 månader efter behandling.

Graviditet
Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med azacitidin saknas. Studier på mus har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Baserat på resultat från djurstudier och verkningsmekanismen bör azacitidin inte användas under graviditet, särskilt inte under första trimestern, om det inte är klart nödvändigt. I varje enskilt fall skall nyttan med behandlingen vägas mot den möjliga risken för fostret.

Amning
Det är inte känt huruvida azacitidin eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk. På grund av potentiella allvarliga biverkningar hos det ammade barnet är amning kontraindicerad under behandling med azacitidin.

Fertilitet
Det finns inga data om azacitidins effekt på fertiliteten hos människa. Biverkningar av azacitidin på hanars fertilitet har dokumenterats i djurförsök (se avsnitt 5.3). Män skall uppmanas att inte avla barn under behandlingen och måste använda en effektiv preventivmetod under och upp till 3 månader efter behandling. Manliga patienter skall uppmanas att före behandlingsstart söka rådgivning beträffande lagring av sperma.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Azacitidin har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet har rapporteras vid användning av azacitidin. Därför rekommenderas försiktighet vid framförande av fordon eller användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen
Vuxen population med MDS, CMML och AML (20–30 % benmärgsblaster)
Biverkningar som anses vara möjligen eller troligen relaterade till administreringen av Vidaza har förekommit hos 97 % av patienterna.

De vanligaste allvarliga biverkningarna som observerades i den pivotala studien (AZA PH GL 2003 CL 001) inbegrep febril neutropeni (8,0 %) och anemi (2,3 %), vilket även rapporterades i de understödjande studierna (CALGB 9221 och CALGB 8921). Andra allvarliga biverkningar från dessa 3 studier inkluderade infektioner som neutropen sepsis (0,8 %) och pneumoni (2,5 %) (i vissa fall med dödlig utgång), trombocytopeni (3,5 %), överkänslighetsreaktioner (0,25 %) och blödningar (t.ex. cerebral blödning [0,5 %], gastrointestinal blödning [0,8 %] och intrakraniell blödning [0,5 %]).

De vanligast rapporterade biverkningarna vid azacitidinbehandling var hematologiska reaktioner (71,4 %) däribland trombocytopeni, neutropeni och leukopeni (vanligen grad 3–4), gastrointestinala händelser (60,6 %) däribland illamående, kräkning (vanligen grad 1–2) och reaktioner vid injektionsstället (77,1 %; vanligen grad 1–2).

Vuxen population i åldern 65 år eller äldre med AML med > 30 % benmärgsblaster
De vanligaste allvarliga biverkningarna (≥ 10 %) som observerades i AZA-AML-001 inom azacitidinbehandlingsarmen inbegrep febril neutropeni (25,0 %), pneumoni (20,3 %) och pyrexi (10,6 %). Andra mindre ofta rapporterade allvarliga biverkningar i azacitidinbehandlingsarmen inbegrep sepsis (5,1 %), anemi (4,2 %), neutropen sepsis (3,0 %), urinvägsinfektion (3,0 %), trombocytopeni (2,5 %), neutropeni (2,1 %), cellulit (2,1 %), yrsel (2,1 %) och dyspné (2,1 %).

De vanligast rapporterade biverkningarna (≥ 30 %) vid azacitidinbehandling var gastrointestinala händelser, inklusive förstoppning (41,9 %), illamående (38,9 %) och diarré (36,9 %), (vanligen grad 1–2), allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället inklusive pyrexi (37,7 %)

(vanligen grad 1–2) och hematologiska händelser, inklusive febril neutropeni (32,2 %) och neutropeni (30,1 %) (vanligen grad 3–4).

Biverkningslista i tabellform
Tabell 1 nedan innehåller biverkningar, förenade med azacitidinbehandling, vilka har setts i de kliniska huvudstudierna för MDS och AML och vid uppföljning efter godkännande.

Frekvenserna definieras som: mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000), mycket sällsynta (< 1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Biverkningar presenteras i tabellen nedan enligt den högsta frekvensen som observerats i någon av de kliniska huvudstudierna.

Tabell 1: Biverkningar som rapporterats hos patienter med MDS eller AML som behandlats med azacitidin (kliniska studier och efter godkännandet)

Organsystemklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer	pneumoni* (inklusive bakteriell, viral och fungös), nasofaryngit	sepsis* (inklusive bakteriell, viral och fungös), neutropen sepsis*, luftvägsinfektion (inkluderar övre och bronkit), urinvägsinfektion, cellulit, divertikulit, oral svampinfektion, sinuit, faryngit, rinit, herpes simplex, hudinfektion			nekrotiserande fasciit*
Blodet och lymfsystemet	febril neutropeni*, neutropeni, leukopeni, trombocytopeni, anemi	pancytopeni*, benmärgssvikt			
Immunsystemet			överkänsligheets-reaktioner		
Metabolism och nutrition	anorexi, nedsatt aptit, hypokalemi	dehydrering		tumörlyssyndrom	
Psykiska störningar	insomni	förvirringstillstånd, ångest			
Centrala och perifera nervsystemet	yrsel, huvudvärk	intrakraniell blödning*, synkope, somnolens, letargi			
Ögon		ögonblödning, konjunktival blödning			

Organsystemklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodkärl		hypotoni*, hypertoni, ortostatisk hypotoni, hematom			
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	dyspné, epistaxis	pleuraeffusion, dyspné vid ansträngning, faryngolaryngeal smärta		interstitiell lungsjukdom	
Magtarmkanalen	diarré, kräkning, förstoppning, illamående, buksmärta (inkluderar övre och obehag i buken)	gastrointestinal blödning* (inkluderar blödning i munnen), hemorrojdblödning, stomatit, gingival blödning, dyspepsi			
Lever och gallvägar			leversvikt*, progredieran de leverkoma		
Hud och subkutan vävnad	petekier, pruritus (inkluderar generaliserad), utslag, ecchymos	purpura, alopeci, urtikaria, erytem, makulära utslag	akut febril neutrofil dermatos		
Muskuloskeletala systemet och bindväv	artralgi, muskuloskeletal smärta (inklusive smärta i rygg, skelett och extremitet)	muskelspasmer, myalgi			
Njurar och urinvägar		njursvikt*, hematuri, förhöjt serumkreatinin	renal tubulär acidos		
Allmänna symtom och/eller reaktioner vid administrerings-stället	pyrexi*, trötthet, asteni, bröstsmärta, erytem vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället (ospecificerad)	blåmärke, hematom, induration, utslag, pruritus, inflammation, missfärgning, knöl och blödning (vid injektionsstället), allmän sjukdomskänsla. frossa, blödning vid kateterstället		nekros vid injektionsstället (vid injektionsstället)	
Undersökningar	viktminskning				

* = fatal utgång har rapporterats i sällsynta fall

<u>Beskrivning av utvalda biverkningar</u>

Hematologiska biverkningar
De vanligast rapporterade (≥ 10 %) hematologiska biverkningarna i samband med azacitidinbehandling inkluderar anemi, trombocytopeni, neutropeni, febril neutropeni och leukopeni, som vanligen var av grad 3 eller 4. Risken är större att dessa händelser inträffar under de första 2 cyklerna, varefter de inträffar mindre ofta hos patienter med återställd hematologisk funktion. De flesta hematologiska biverkningarna hanterades med rutinkontroll med fullständig blodkroppsräkning och uppskjuten administrering av azacitidin under nästa cykel, profylaktiskt antibiotika och/eller stödbehandling med tillväxtfaktor (t.ex. G-CSF) för neutropeni och transfusioner för anemi eller trombocytopeni efter behov.

Infektioner
Myelosuppression kan leda till neutropeni och ökad infektionsrisk. Allvarliga biverkningar som sepsis, inklusive neutropen sepsis och pneumoni rapporterades hos patienter som fick azacitidin, i vissa fall med dödlig utgång. Infektioner kan behandlas med infektionsläkemedel plus stödbehandling med tillväxtfaktor (t.ex. G-CSF) för neutropeni.

Blödningar
Blödning kan förekomma hos patienter som får azacitidin. Allvarliga biverkningar som gastrointestinal blödning och intrakraniell blödning har rapporterats. Patienter skall övervakas för tecken och symtom på blödning, i synnerhet de med preexisterande eller behandlingsrelaterad trombocytopeni.

Överkänslighet
Allvarliga överkänslighetsreaktioner har rapporterats hos patienter som får azacitidin. I händelse av en anafylaxiliknande reaktion skall behandlingen med azacitidin omedelbart avbrytas och lämplig symtomatisk behandling sättas in.

Biverkningar i hud och subkutan vävnad
Majoriteten av biverkningarna i hud och subkutan vävnad var associerade med injektionsstället. I de pivotala studierna ledde ingen av dessa biverkningar till att azacitidin sattes ut eller till att azacitidindosen sänktes. De flesta biverkningarna uppträdde under de första 2 cyklerna och tenderade att minska under efterföljande cykler. Biverkningar i subkutan vävnad, som utslag/inflammation/pruritus vid injektionsstället, utslag, erytem och hudlesioner, kan kräva behandling med samtidiga läkemedel, som antihistaminer, kortikosteroider och icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID). Dessa hudreaktioner måste skiljas från mjukdelsinfektioner, som ibland förekommer vid injektionsstället. Mjukdelsinfektioner, inklusive cellulit och nekrotiserande fasciit som i sällsynta fall leder till döden, har rapporterats med azacitidin efter godkännandet för försäljning. Beträffande klinisk behandling av infektiösa biverkningar, se avsnitt 4.8, Infektioner.

Biverkningar i magtarmkanalen
De vanligast rapporterade biverkningarna i magtarmkanalen i samband med azacitidinbehandling inbegrep förstoppning, diarré, illamående och kräkning. Dessa biverkningar behandlades symtomatiskt med antiemetika för illamående och kräkning; med antidiarroika mot diarré och med laxermedel och/eller avföringsuppmjukande medel för förstoppning.

Biverkningar i njurarna
Njurproblem från förhöjt serumkreatinin och hematuri till renal tubulär acidos, njursvikt och dödsfall har rapporterats hos patienter som behandlats med azacitidin (se avsnitt 4.4).

Biverkningar i levern
Patienter med omfattande tumörbörda på grund av metastassjukdom har rapporterats drabbas av leversvikt, progredierande leverkoma och dödsfall under behandling med azacitidin (se avsnitt 4.4).

Hjärthändelser
Data från en klinisk prövning där rekrytering av patienter med känd anamnes på hjärt- eller lungsjukdom tilläts visade en statistiskt signifikant ökning av hjärthändelser hos patienter med nyligen diagnostiserad AML som behandlades med azacitidin (se avsnitt 4.4).

Äldre population
Det finns begränsat med säkerhetsinformation tillgänglig med azacitidin för patienter ≥ 85 år (med 14 [5,9 %] patienter ≥ 85 år i studien AZA-AML-001).

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Ett fall av överdosering rapporterades under kliniska prövningar. En patient upplevde diarré, illamående och kräkning efter att ha fått en intravenös enkeldos om ca 290 mg/m^2, nästan 4 gånger den rekommenderade startdosen.

I händelse av överdosering skall patienten övervakas med lämpliga blodkroppsräkningar, och skall ges understödjande behandling efter behov. Det finns ingen känd specifik antidot mot överdosering av azacitidin.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, pyrimidinanaloger; ATC-kod: L01BC07

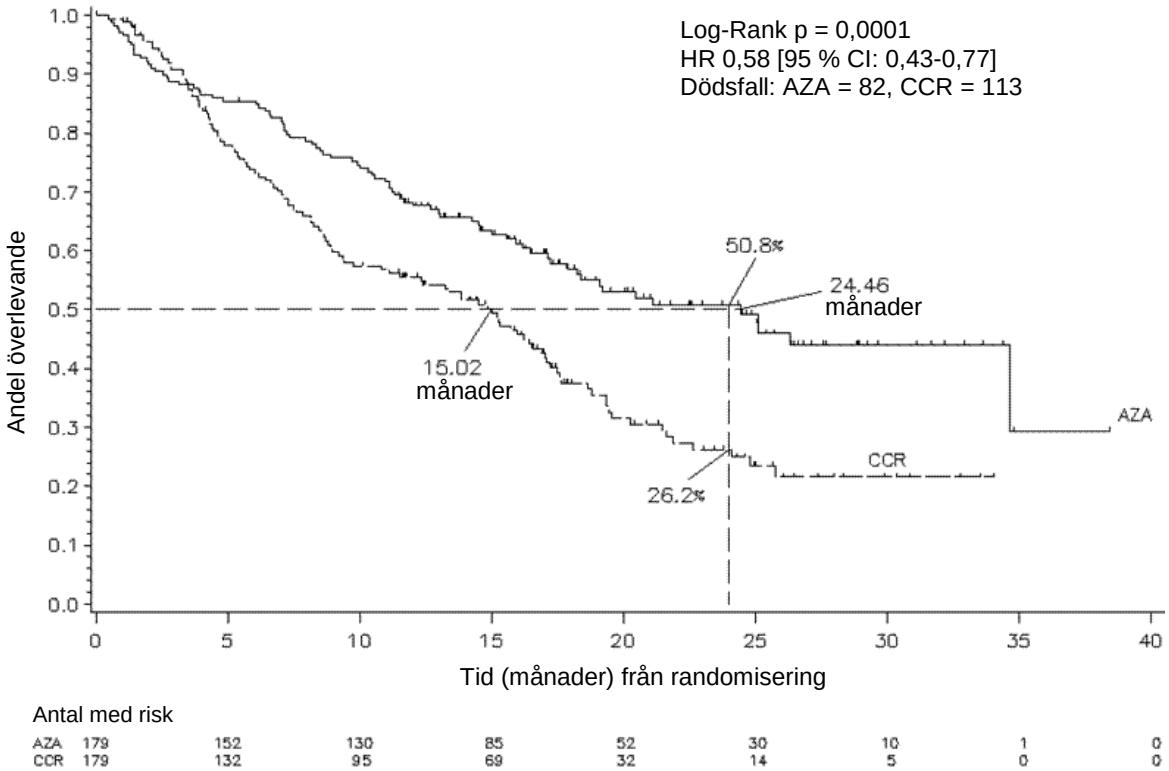
Verkningsmekanism
Azacitidin anses utöva sina antineoplastiska effekter genom multipla mekanismer, däribland cytotoxicitet på abnorma hematopoetiska celler i benmärgen och hypometylering av DNA. Azacitidins cytotoxiska effekter kan vara resultatet av multipla mekanismer, däribland hämning av DNA-, RNA- och proteinsyntesen, inkorporering i RNA och DNA och aktivering av DNA-skadande vägar. Icke-prolifererande celler är relativt okänsliga för azacitidin. Inkorporering av azacitidin i DNA resulterar i inaktivering av DNA-metyltransferaser, vilket leder till hypometylering av DNA. DNA-hypometylering av avvikande metylerade gener som är involverade i normal cellcykelreglering, differentiering och dödsvägar kan resultera i återuttryck av gener och återställande av cancerhämmande funktioner i cancerceller. Den relativa betydelsen av DNA-hypometylering jämfört med cytotoxicitet eller azacitidins andra aktiviteter för kliniska resultat har inte fastställts.

Klinisk effekt och säkerhet

Vuxen population (MDS, CMML och AML [20–30 % benmärgsblaster])
Vidazas effekt och säkerhet studerades i en internationell, kontrollerad, öppen, randomiserad jämförande fas 3-multicenterstudie med parallella grupper (AZA PH GL 2003 CL 001) på vuxna patienter med: MDS klassificerad som intermediär-2-risk eller högrisk enligt IPSS (*International Prognostic Scoring System*), refraktär anemi med överskott av blaster (*refractory anaemia with excess blasts*, RAEB), refraktär anemi med överskott av blaster i transformation (*refractory anaemia with excess blasts in transformation*, RAEB-T) och modifierad kronisk myelomonocytär leukemi (mCMML) enligt det fransk-amerikansk-brittiska (FAB) klassificeringssystemet. RAEB-T-patienter (21-30 % blaster) betraktas nu som patienter med AML enligt WHO:s nuvarande klassificeringssystem. Azacitidin plus bästa understödjande behandling (*best supportive care*, BSC) (n = 179) jämfördes med konventionella behandlingsregimer (*conventional care regimens*, CCR).

CCR bestod av enbart BSC (n = 105), lågdos-cytarabin plus BSC (n = 49) eller induktionskemoterapi av standardtyp plus BSC (n = 25). Patienterna valdes av sina läkare i förväg ut till att få en av de tre CCR före randomiseringen. De patienter som inte randomiserades till Vidaza fick denna förvalda regim. I inklusionskriterierna ingick att patienterna måste ha en performance status på 0–2 enligt ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*). Patienter med sekundärt MDS uteslöts från studien. Studiens primära effektmått var total överlevnad. Vidaza gavs som en subkutan dos om 75 mg/m^2 dagligen i 7 dagar följt av en viloperiod om 21 dagar (28-dagars behandlingscykel) i ett medianantal cykler om 9 (intervall = 1–39) och ett genomsnittligt antal cykler om 10,2. I *Intent to Treat*-populationen (ITT) var medianålder 69 år (intervall 38–88 år).

ITT-analysen av 358 patienter (179 azacitidin och 179 CCR) visade att behandling med Vidaza var associerad med en medianöverlevnad på 24,46 månader jämfört med 15,02 månader för dem som fick en behandling med CCR, en skillnad om 9,4 månader med ett stratifierat log-rank p-värde på 0,0001. *Hazard ratio* för denna behandlingseffekt var 0,58 (95 % CI: 0,43; 0,77). Tvåårsöverlevnaden var 50,8 % hos de patienter som fick azacitidin jämfört med 26,2 % hos de patienter som fick CCR (p < 0,0001).



NYCKEL: AZA = azacitidin; CCR = *conventional care regimens;* CI = konfidensintervall; HR = *hazard ratio*

Vidazas överlevnadsnytta var konsekvent oavsett vilken CCR (enbart BSC, lågdos-cytarabin plus BSC eller induktionskemoterapi av standardtyp plus BSC) som användes i kontrollarmen.

Vid analys av IPSS cytogenetiska subgrupper observerades likartade fynd i alla grupper (bra, intermediär, bristfällig cytogenetik, inklusive monosomi 7) vad gäller medianvärdet för total överlevnad.

Vid analys av ålderssubgrupper observerades en ökning av medianvärdet för total överlevnad i alla grupper (< 65 år, ≥ 65 år och ≥ 75 år).

Behandling med Vidaza var förenad med en mediantid till död eller transformation till AML om 13,0 månader jämfört med 7,6 månader för dem som behandlades med CCR, en förbättring med 5,4 månader med ett stratifierat log-rank p-värde på 0,0025.

Behandling med Vidaza var också förenad med en minskning av cytopenier med tillhörande symtom. Behandling med Vidaza ledde till minskat behov av transfusioner av erytrocyter och trombocyter. Av de patienter i azacitidingruppen som var beroende av erytrocyttransfusioner vid baseline, blev 45,0 % oberoende av erytrocyttransfusioner under behandlingsperioden, jämfört med 11,4 % av patienterna i den samlade grupp som fick CCR (en statistiskt signifikant (p < 0,0001) skillnad om 33,6 % (95 % CI: 22,4; 44,6)). Hos patienter som var beroende av erytrocyttransfusioner vid baseline och som blev oberoende, var mediandurationen av oberoendet av erytrocyttransfusioner 13 månader i azacitidingruppen.

Behandlingssvaret bedömdes av prövaren eller av den oberoende granskningskommittén (*Independent Review Committee*, IRC). Det samlade behandlingssvaret (komplett svar + partiellt svar) var enligt prövarens bedömning 29 % i azacitidingruppen och 12 % i den samlade grupp som fick CCR (p = 0,0001). Enligt granskningskommitténs bedömning var det samlade behandlingssvaret (komplett svar + partiellt svar) i studien AZA PH GL 2003 CL 001 7 % (12/179) i azacitidingruppen jämfört med 1 % (2/179) i den samlade grupp som fick CCR (p = 0,0113). Skillnaden mellan granskningskommitténs och prövarens bedömningar av behandlingssvaret var en följd av *International Working Group* (IWG) kriterier, som kräver att perifera blodkroppsvärden skall förbättras och att förbättringarna skall kvarstå i minst 56 dagar. En överlevnadsnytta demonstrerades också hos patienter som inte hade uppnått ett fullständigt/partiellt svar efter azacitidinbehandling. Enligt granskningskommitténs bedömning uppnåddes hematologisk förbättring (större eller mindre) hos 49 % av patienterna som fick azacitidin jämfört med 29 % av de samlade patienterna som behandlades med CCR (p < 0,0001).

Hos patienter med en eller fler cytogenetiska abnormiteter vid baseline var procentandelen patienter med ett kraftigt cytogenetiskt svar likartad i azacitidingruppen och i grupperna som fick CCR. Svagare cytogenetiskt svar var statistiskt signifikant (p = 0,0015) högre i azacitidingruppen (34 %) jämfört med den samlade grupp som fick CCR (10 %).

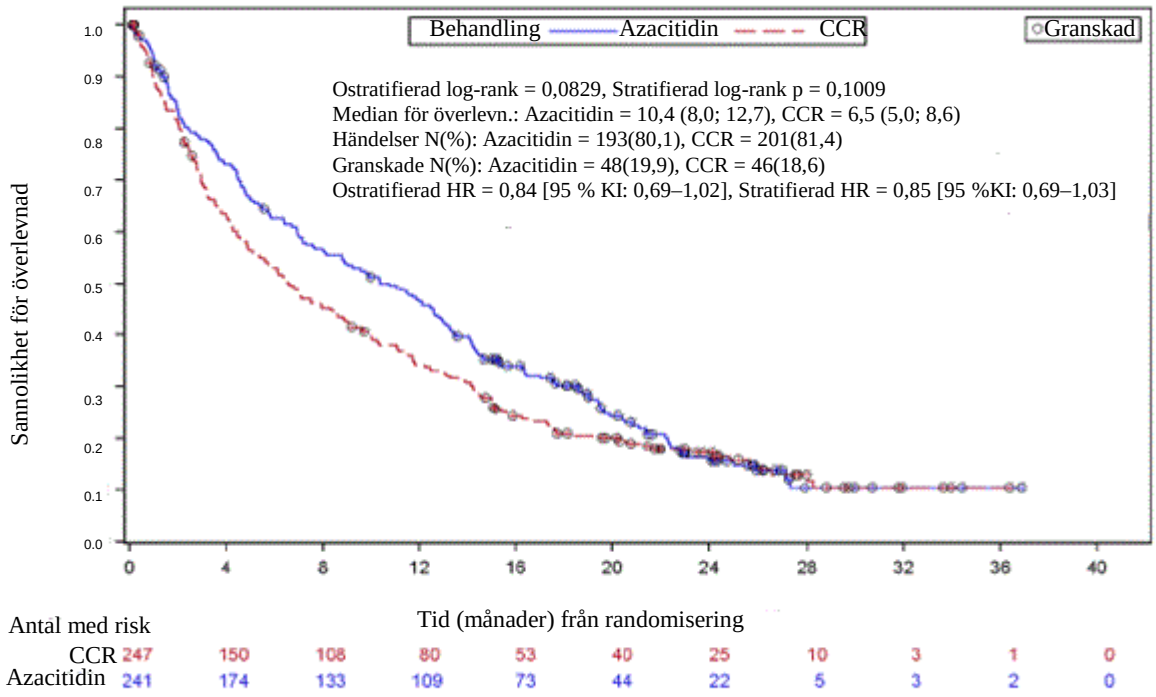
Vuxen population i åldern 65 år eller äldre med AML med > 30 % benmärgsblaster
Resultaten som visas nedan representerar intent-to-treat-populationen som undersöktes i AZA-AML-001 (se avsnitt 4.1 för den godkända indikationen).

Effekten och säkerheten för Vidaza studerades i en internationell, kontrollerad, öppen multicenterstudie i fas 3 med parallella grupper på patienter som var 65 år och äldre med nyligen diagnostiserad de novo eller sekundär AML med > 30 % benmärgsblaster enligt WHO:s klassificering, som inte var lämpliga för HSCT. Vidaza plus BSC (n=241) jämfördes med CCR. CCR bestod av enbart BSC (n=45), låg dos av cytarabin plus BSC (n=158), eller intensiv kemoterapi av standardtyp med cytarabin och antracyklin plus BSC (n=44). Patienter valdes ut i förväg av sin läkare till en av de tre CCR-grupperna före randomisering. Patienter fick den förvalda regimen om de inte randomiserades till Vidaza. Som del av inklusionskriterierna måste patienterna ha ett ECOG-funktionsstatus på 0–2 och cytogenetiska avvikelser med intermediär risk eller ”poor risk”. Studiens primära effektmått var total överlevnad.

Vidaza administrerades som en subkutan dos på 75 mg/m^2/dag i 7 dagar, följt av en viloperiod på 21 dagar (28 dagars behandlingscykel), under en median på 6 cykler (intervall: 1 till 28), patienter som enbart fick BSC under en median på 3 cykler (intervall: 1 till 20), patienter som fick låg dos av cytarabin under en median på 4 cykler (intervall: 1 till 25) och patienter som fick intensiv kemoterapi av standardtyp under en median på 2 cykler (intervall: 1 till 3, induktionscykel plus 1 eller 2 konsolideringscykler).

De individuella baseline-parametrarna var jämförbara mellan Vidaza- och CCR-grupperna. Medianåldern för patienterna var 75,0 år (intervall: 64 till 91 år), 75,2 % var kaukasier och 59,0 % var män. Vid baseline klassificerades 60,7 % som AML utan närmare specifikation, 32,4 % som AML med myelodysplasirelaterade förändringar, 4,1 % som terapirelaterade myeloida neoplasmer och 2,9 % som AML med återkommande genetiska avvikelser enligt WHO:s klassificering.

Vid ITT-analysen av 488 patienter (241 Vidaza och 247 CCR) associerades Vidaza-behandlingen med en medianöverlevnad på 10,4 månader mot 6,5 månader för patienter som fick CCR-behandling, en skillnad på 3,8 månader, med ett stratifierat log-rank p-värde på 0,1009 (tvåsidigt). Hazardkvoten för behandlingseffekten var 0,85 (95 % KI = 0,69; 1,03). De ettåriga överlevnadsfrekvenserna var 46,5 % för patienter som fick Vidaza mot 34,3 % för patienter som fick CCR.



Cox proportionella riskmodell, justerad för förspecificerade prognostiska faktorer vid baseline, definierade en HR för Vidaza jämfört med CCR på 0,80 (95 % KI = 0,66; 0,99; p = 0,0355).

Trots att studien inte var utformad för att visa en statistiskt signifikant skillnad när man jämförde azacitidin med de förvalda CCR-behandlingsgrupperna, var dessutom överlevnaden för Vidaza-behandlade patienter längre jämfört med CCR-behandlingsalternativen enbart BSC, låg dos av cytarabin plus BSC, och likartade jämfört med intensiv kemoterapi av standardtyp plus BSC.

I alla förspecificerade subgrupper (ålder [< 75 år och ≥ 75 år], kön, etnisk tillhörighet, ECOG-funktionsstatus [0 eller 1 och 2], cytogenetisk risk vid baseline [intermediär och ”poor”], geografiskt område, WHO:s klassificering av AML [inklusive AML med myelodysplasirelaterade förändringar], antal vita blodkroppar vid baseline [≤ 5 x10^9/liter och > 5 x 10^9/liter], benmärgsblaster vid baseline [≤ 50 % och > 50 %] och tidigare anamnes på MDS) fanns det en tendens till OS-fördel som gynnade Vidaza. I några förspecificerade subgrupper nådde HR för OS statistisk signifikans inkluderande patienter med ”poor” cytogenetisk risk, patienter med AML med myelodysplasirelaterade förändringar, patienter < 75 år, kvinnliga patienter och icke-asiatiska patienter.

Hematologiska och cytogenetiska svar bedömdes av prövaren och av IRC med likartade resultat. Total svarsfrekvens (fullständig remission [CR] + fullständig remission med ofullständig återhämtning av blodkroppsantal [CRi]) enligt vad som bestämts av IRC var 27,8 % i Vidaza-gruppen och 25,1 % i den kombinerade CCR-gruppen (p=0,5384). För patienter som uppnådde CR eller CRi var medianvärdet för remissionsvaraktighet 10,4 månader (95 % KI = 7,2; 15,2) för Vidaza-patienterna och 12,3 månader (95 % KI = 9,0; 17,0) för CCR-patienterna. En överlevnadsfördel påvisades även för patienter som inte hade uppnått ett fullständigt svar för Vidaza jämfört med CCR.

Vidaza-behandling förbättrade perifera blodkroppsvärden och ledde till ett minskat behov av RBC- och trombocyttransfusioner. En patient betraktades som beroende av RBC- eller trombocyttransfusion vid baseline om patienten hade fått en eller flera RBC- eller trombocyttransfusioner under de 56 dagarna (8 veckorna) vid eller före randomisering. En patient betraktades som oberoende av RBC- eller trombocyttransfusion under behandlingsperioden om patienten inte hade fått några RBC- eller trombocyttransfusioner under 56 dagar i följd under rapporteringsperioden.

Av patienterna i Vidaza-gruppen som var beroende av RBC-transfusion vid baseline blev 38,5 % (95 % KI = 31,1; 46,2) av dessa patienter oberoende av RBC-transfusion under behandlingsperioden, jämfört med 27,6 % (95 % KI = 20,9; 35,1) av patienterna i de kombinerade CCR-grupperna. För patienter som var beroende av RBC-transfusion vid baseline och uppnådde transfusionsoberoende under behandling var medianvaraktigheten för oberoende av RBC-transfusion 13,9 månader i Vidaza-gruppen och uppnåddes inte i CCR-gruppen.

Av patienterna i Vidaza-gruppen som var beroende av trombocyttransfusion vid baseline blev 40,6 % (95 % KI = 30,9; 50,8) av dessa patienter oberoende av trombocyttransfusion under behandlingsperioden, jämfört med 29,3 % (95 % KI = 19,7; 40,4) av patienterna i de kombinerade CCR-grupperna. För patienter som var beroende av trombocyttransfusion vid baseline och uppnådde transfusionsoberoende under behandling var medianvaraktigheten för oberoende av trombocyttransfusion 10,8 månader i Vidaza-gruppen och 19,2 månader i CCR-gruppen.

Hälsorelaterad livskvalitet (HRQoL) bedömdes med hjälp av frågeformuläret EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire). HRQoL-data kunde analyseras för en delgrupp av hela prövningspopulationen. Det finns begränsningar i analysen, men tillgängliga data tyder på att patienter inte får någon betydande nedsättning av livskvaliteten under behandling med Vidaza.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption
Efter subkutan administrering av en singeldos om 75 mg/m^2 absorberades azacitidin snabbt med maximala koncentrationer i plasma på 750 ± 403 ng/ml vid 0,5 tim efter dosering (första provtagningen). I förhållande till intravenös administrering var den absoluta biotillgängligheten av subkutant administrerat azacitidin (singeldoser om 75 mg/m^2) ca 89 % baserat på ytan under kurvan (*area under the curve*, AUC).

Ytan under kurvan och den maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) vid subkutan administrering av azacitidin var ungefär proportionella inom dosintervallet 25 till 100 mg/m^2.

Distribution
Efter intravenös administrering var den genomsnittliga distributionsvolymen 76 ± 26 l och systemisk clearance var 147 ± 47 l/tim.

Metabolism
Baserat på *in vitro*-data förefaller metabolismen av azacitidin inte medieras av cytokrom P450-isoenzymer (CYP:er), UDP-glukuronosyltransferaser (UGT:er), sulfotransferaser (SULT:er) eller glutationtransferaser (GST:er).

Azacitidin undergår spontan hydrolys och deaminering medierad av cytidindeaminas. I humana lever-S9-fraktioner var bildningen av metaboliter oberoende av NADPH, vilket implicerar att metabolismen av azacitidin inte medierades av cytokrom P450-isoenzymer. En *in vitro*-studie av azacitidin med odlade humana hepatocyter indikerar att azacitidin i koncentrationer om 1,0 µM till 100 µM (dvs. upp till ca 30 gånger högre än kliniskt uppnåbara koncentrationer) inte inducerar CYP 1A2, 2C19 eller 3A4 eller 3A5. I studier för att skatta hämningen av en rad P450-isoenzymer (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A4) orsakades inte hämning av upp till 100 µM azacitidin. Således är det

inte troligt att azacitidin inducerar eller hämmar CYP-enzymer vid kliniskt uppnåbara plasmakoncentrationer.

Eliminering
Azacitidin elimineras snabbt från plasma med en genomsnittlig elimineringshalveringstid ($t_{½}$) om 41 ± 8 minuter efter subkutan administrering. Det sker ingen ackumulering efter subkutan administrering av 75 mg/m^2 azacitidin en gång dagligen i 7 dagar. Utsöndring via urinen är den primära eliminationsvägen för azacitidin och/eller dess metaboliter. Efter intravenös och subkutan administrering av ^{14}C-azacitidin, återfanns 85 respektive 50 % av den administrerade radioaktiviteten i urinen medan < 1 % återfanns i feces.

Särskilda populationer
Inga formella studier har gjorts av effekterna av nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2), kön, ålder eller etnisk tillhörighet på azacitidins farmakokinetik.

Nedsatt njurfunktion
Nedsatt njurfunktion har ingen större effekt på den farmakokinetiska exponeringen av azacitidin efter enstaka eller flera subkutana administreringar. Efter subkutan administrering av en enda dos på 75 mg/m^2 ökade de genomsnittliga exponeringsvärdena (AUC och C_{max}) hos försökspersoner med lätt, måttligt och gravt nedsatt njurfunktion med 11-21 %, 15-27 % respektive 41-66 % jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion. Exponeringen låg dock inom samma generella spridning för exponeringsvärden som observerats hos försökspersoner med normal njurfunktion. Azacitidin kan ges till patienter med nedsatt njurfunktion utan initial dosjustering förutsatt att dessa patienter övervakas med avseende på toxicitet, eftersom azacitidin och/eller dess metaboliter huvudsakligen utsöndras via njurarna.

Farmakogenomik
Effekten av kända polymorfismer hos cytidindeaminas på azacitidins metabolism har inte formellt undersökts.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Azacitidin inducerar både genmutationer och kromosomavvikelser i bakterie- och däggdjurscellsystem *in vitro*. Azacitidins potentiella karcinogenicitet utvärderades hos mus och råtta. Azacitidin framkallade tumörer i det hematopoetiska systemet hos honmöss när det administrerades intraperitonealt 3 gånger i veckan i 52 veckor. En ökad incidens av tumörer i det lymforetikulära systemet, lungor, mjölkkörtlar och hud observerades hos möss som behandlades med azacitidin som administrerades intraperitonealt i 50 veckor. En tumorigenicitetsstudie på råtta visade en ökad incidens av testikeltumörer.

Studier av tidig embryotoxicitet hos möss visade en frekvens av intrauterin embryonal död (ökad resorption) på 44 % efter en intraperitoneal enkelinjektion av azacitidin under organogenesen. Utvecklingsavvikelser i hjärnan har påvisats hos möss som gavs azacitidin vid eller före slutningen av den hårda gommen. Hos råtta framkallade azacitidin inga biverkningar när det gavs före implantationen, men var tydligt embryotoxiskt när det gavs under organogenesen. Fosterabnormiteter under organogenesen hos råtta inkluderade: CNS-anomalier (exencefali/encefalocele), extremitetsanomalier (mikromeli, klubbfot, syndaktyli, oligodaktyli) och andra (mikroftalmi, mikrognati, gastroschis, ödem och revbensabnormiteter).

Administrering av azacitidin till hanmöss före parning med obehandlade honmöss resulterade i minskad fertilitet och förlust av avkommor under efterföljande embryonal och postnatal utveckling. Behandling av hanråttor resulterade i minskad testikel- och bitestikelvikt, minskat spermietal, minskade dräktighetsfrekvenser, ökat antal abnorma embryon och ökad förlust av embryon hos parade honråttor (se avsnitt 4.4).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E421)

6.2 Inkompatbiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska med pulver:
4 år

Efter beredning:
När Vidaza bereds med användning av oavkylt vatten för injektionsvätska har kemisk och fysikalisk stabilitet under användning av det beredda läkemedlet visats i 45 minuter vid 25 °C och i 8 timmar vid 2–8 °C.

Det beredda läkemedlets hållbarhet kan förlängas genom beredning med avkylt (2-8 °C) vatten för injektionsvätska. När Vidaza bereds med användning av avkylt (2-8 °C) vatten för injektionsvätska, har kemisk och fysikalisk stabilitet under användning av det beredda läkemedlet visats i 22 timmar vid 2–8 °C.

Av mikrobiologiska skäl bör den beredda produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, är tiden och förhållandena för förvaring före användning användarens ansvar, och får inte vara längre än 8 timmar vid 2–8 °C, när den har beretts med användning av oavkylt vatten för injektionsvätska och inte längre än 22 timmar när den har beretts med avkylt (2-8 °C) vatten för injektionsvätska.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Oöppnade injektionsflaskor
Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Färdigberedd suspension
Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av färglöst typ I-glas försluten med butylelastomerpropp och aluminiumförsegling med plastlock av polypropen, innehållande 100 mg azacitidin.

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Rekommendationer för säker hantering
Vidaza är ett cytotoxiskt läkemedel och, liksom för andra potentiellt toxiska föreningar, skall försiktighet iakttas vid hantering och beredning av azacitidinsuspensioner. Rutiner för korrekt hantering och omhändertagande av cancerläkemedel skall följas.
Om berett azacitidin kommer i kontakt med hud, skölj omedelbart och noga med vatten och tvål. Vid kontakt med slemhinnor, skölj noga med vatten.

Beredning
Vidaza skall beredas med vatten för injektionsvätska. Det beredda läkemedlets hållbarhet kan förlängas genom beredning med avkylt (2-8 °C) vatten för injektionsvätska. Anvisningar om förvaring av den beredda produkten ges nedan.

1. Följande artiklar skall läggas fram:
   Injektionsflaska(or) med azacitidin; injektionsflaska(or) med vatten för injektionsvätska; osterila operationshandskar; spritkompresser; 5 ml injektionsspruta(or) med injektionsnål(ar).
2. 4 ml vatten för injektionsvätska skall dras upp i sprutan. Se till att tömma sprutan på all luft.
3. Injektionsnålen på sprutan innehållande 4 ml vatten för injektionsvätska skall stickas in genom gummiproppen på injektionsflaskan med azacitidin följt av injektion av vattnet för injektionsvätska i injektionsflaskan.
4. Efter att sprutan och injektionsnålen har tagits bort skall injektionsflaskan skakas kraftigt tills en enhetlig, grumlig suspension erhållits. Efter beredning innehåller varje ml av suspensionen 25 mg azacitidin (100 mg/4 ml). Den beredda produkten är en homogen, grumlig suspension utan agglomerat. Suspensionen skall kasseras om den innehåller stora partiklar eller agglomerat. Filtrera inte den färdigberedda suspensionen eftersom den aktiva substansen då kan avlägsnas. Man måste tänka på att det kan finnas filter i vissa adaptrar, spikes och slutna system. Sådana system skall därför inte användas till administrering av det färdigberedda läkemedlet.
5. Gummiproppen skall tvättas och en ny spruta med injektionsnål stickas in i injektionsflaskan. Injektionsflaskan skall sedan vändas upp-och-ned. Se till att injektionsnålspetsen är under vätskenivån. Kolven skall därefter dras tillbaka för att dra upp erforderlig mängd läkemedel för rätt dos. Se till att sprutan töms på all luft. Sprutan med injektionsnålen skall därefter dras ut ur injektionsflaskan och injektionsnålen kasseras.
6. En ny injektionsnål (25 gauge rekommenderas) för subkutan injektion skall därefter sättas fast på sprutan. Ingen suspension skall tryckas ut ur injektionsnålen före injektion för att minska incidensen av lokala reaktioner vid injektionsstället.
7. Vid behov (doser över 100 mg) skall ovanstående steg för beredning av suspensionen upprepas. För doser över 100 mg (4 ml) skall lika stora doser ges med 2 sprutor (t.ex. 150 mg dos = 6 ml, 2 sprutor med 3 ml i vardera sprutan).
8. Innehållet i doseringssprutan måste resuspenderas omedelbart före administrering. Sprutan som är fylld med beredd suspension skall tas ut ur kylskåpet 30 minuter före administrering för att anta en temperatur på ca 20–25 °C. Om längre tid än 30 minuter förflyter, skall suspensionen kasseras på lämpligt sätt och en ny dos beredas. Resuspendering åstadkoms genom att sprutan rullas kraftigt mellan handflatorna tills en enhetlig, grumlig suspension erhålls. Suspensionen skall kasseras om den innehåller stora partiklar eller agglomerat.

Förvaring av den beredda produkten
Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

Beräkning av en individuell dos
Den totala dosen efter kroppsyta (*body surface area,* BSA) kan beräknas enligt följande:

Total dos (mg) = Dos (mg/m^2) x BSA (m^2)

Följande tabell tillhandahålls endast som ett exempel på hur individuella azacitidindoser, baserade på ett genomsnittligt BSA-värde om 1,8 m^2, beräknas.

Dos mg/m^2 *(% av rekommenderad startdos)*	Total dos baserad på BSA-värdet 1,8 m^2	Erforderligt antal injektionsflaskor	Total volym beredd suspension som erfordras
75 mg/m^2 (100 %)	135 mg	2 injektionsflaskor	5,4 ml
37,5 mg/m^2 (50 %)	67,5 mg	1 injektionsflaska	2,7 ml
25 mg/m^2 (33 %)	45 mg	1 injektionsflaska	1,8 ml

Administreringssätt
Berett Vidaza skall injiceras subkutant (injektionsnålen sticks in i 45-90° vinkel) med en 25-gauge injektionsnål i överarmen, låret eller buken.

Högre doser än 4 ml skall injiceras på två skilda ställen.

Injektionsstället skall roteras. Nya injektioner skall ges minst 2,5 cm från det tidigare injektionsstället och aldrig i områden där stället ömmar eller där blåmärken, rodnad eller förhårdnad föreligger.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Celgene Europe Ltd.
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/488/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17 december 2008
Datum för den senaste förnyelsen: 17 december 2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

BILAGA II

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Tyskland

Celgene Europe Ltd.
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Storbritannien

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningssatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vidaza 25 mg/ml pulver till injektionsvätska, suspension
Azacitidin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 100 mg azacitidin. Efter beredning innehåller varje ml av suspensionen 25 mg azacitidin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även mannitol.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Pulver till injektionsvätska, suspension.
1 injektionsflaska – 100 mg

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Endast för engångsbruk. Skaka suspensionen kraftigt före administrering.
Subkutan användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

Se bipacksedeln för information om det beredda läkemedlets hållbarhet.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Celgene Europe Ltd.
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/488/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKANS ETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Vidaza 25 mg/ml pulver till injektionsvätska, suspension
Azacitidin
Subkutan användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

100 mg

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Vidaza 25 mg/ml pulver till injektionsvätska, suspension
Azacitidin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:
1. Vad Vidaza är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Vidaza
3. Hur du använder Vidaza
4. Eventuella biverkningar
5 Hur Vidaza ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Vidaza är och vad det används för

Vad Vidaza är
Vidaza är ett medel mot cancer som tillhör en grupp läkemedel som kallas ”antimetaboliter”. Vidaza innehåller den aktiva substansen ”azacitidin”.

Vad Vidaza används för
Vidaza används till vuxna som inte kan behandlas med stamcellstransplantation för att behandla:
- myelodysplastiskt syndrom (MDS) med högre risk.
- kronisk myelomonocytär leukemi (CMML).
- akut myeloid leukemi (AML).

Detta är sjukdomar som påverkar benmärgen och kan orsaka problem med normal blodkroppsproduktion.

Hur Vidaza verkar
Vidaza verkar genom att hindra cancerceller från att växa. Azacitidin inkorporeras i cellernas genetiska material /ribonukleinsyra [RNA] och deoxiribonukleinsyra [DNA]. Det anses verka genom att förändra hur cellerna aktiverar och avaktiverar gener, och även genom att störa produktionen av nytt RNA och DNA. Dessa åtgärder anses korrigera problem med mognaden och tillväxten av nya blodceller i benmärgen som orsakar myelodysplastiska syndrom, samt döda cancerceller vid leukemi. Tala med din läkare eller sjuksköterska om du har frågor om hur Vidaza verkar eller varför detta läkemedel har förskrivits till dig.

2. Vad du behöver veta innan du använder Vidaza

Använd inte Vidaza
- om du är allergisk mot azacitidin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har framskriden levercancer.
- om du ammar.

Varningar och försiktighet
Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Vidaza i följande fall:
- Om du har minskat antal blodplättar, röda eller vita blodkroppar.
- Om du har en njursjukdom.
- Om du har en leversjukdom.
- Om du någon gång har haft en hjärtsjukdom eller hjärtattack eller har haft en lungsjukdom

Blodprov
Du kommer att få lämna blodprov innan du börjar behandlingen med Vidaza och i början av varje behandlingsperiod (som kallas ”cykel”). Avsikten är att kontrollera att du har tillräckligt med blodkroppar och att levern och njurarna fungerar som de ska.

Barn och ungdomar
Vidaza rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Vidaza
Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel. Skälet till detta är att Vidaza kan påverka andra läkemedels verkningssätt. Vissa andra läkemedel kan också påverka Vidazas verkningssätt.

Graviditet
Du ska inte använda Vidaza under graviditet eftersom det kan skada barnet.
Använd en effektiv preventivmetod under och upp till 3 månader efter behandlingen.
Tala omedelbart om för din läkare om du blir gravid under behandling.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

Amning
Du får inte använda Vidaza om du ammar. Det är inte känt om Vidaza passerar över till bröstmjölken.

Fertilitet
Män skall inte avla barn medan de behandlas med Vidaza. Använd en effektiv preventivmetod under och upp till 3 månader efter behandling med detta läkemedel.

Tala med din läkare om du vill spara sperma innan du genomgår denna behandling.

Körförmåga och användning av maskiner
Kör inte bil och använd inte verktyg eller maskiner om du får biverkningar som t.ex. trötthet.

3. Hur du använder Vidaza

Innan din läkare ger dig Vidaza kommer han/hon att ge dig ett annat läkemedel för att du inte ska må illa och kräkas i början av varje behandlingscykel.

- Den rekommenderade dosen är 75 mg per m^2 kroppsyta. Din läkare bestämmer dosen av detta läkemedel beroende på ditt allmäntillstånd och din längd och vikt. Din läkare kommer att undersöka hur ditt tillstånd utvecklas och kan ändra dosen vid behov.
- Vidaza ges varje dag i en vecka, följt av en viloperiod om 3 veckor. Denna ”behandlingscykel” kommer att upprepas var 4:e vecka. Du får normalt minst 6 behandlingscykler.

Detta läkemedel kommer att ges till dig som en injektion under huden (subkutant) av en läkare eller sjuksköterska. Den kan ges under huden på låret, magen eller överarmen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala omedelbart om för din läkare om du märker någon av följande biverkningar:

- **Dåsighet, skakning, gulsot, uppsvälld buk och frekventa blåmärken.** Dessa kan vara symtom på leversvikt och kan vara livshotande.
- **Svullnad av ben och fötter, ryggsmärta, minskad urinering, ökad törst, snabb puls, yrsel och illamående, kräkning eller nedsatt aptit och förvirringskänsla, rastlöshet eller trötthet.** Dessa kan vara symtom på njursvikt och kan vara livshotande.
- **Feber**. Feber kan bero på en infektion på grund av för låga nivåer av vita blodkroppar, vilket kan vara livshotande.
- **Bröstsmärta eller andfåddhet som kan åtföljas av feber.** Detta kan bero på lunginflammation och kan vara livshotande.
- **Blödning.** Som blod i avföringen på grund av blödning i magsäcken eller tarmen, eller blödning inuti huvudet. Detta kan vara symtom på att det finns låga nivåer av blodplättar i blodet.
- **Andningssvårigheter, svullnad i läpparna, klåda eller utslag.** Detta kan bero på en allergisk (överkänslighets-) reaktion.

Andra biverkningar inkluderar:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- Minskat antal röda blodkroppar (anemi). Du kan känna dig trött och blek.
- Minskat antal vita blodkroppar. Detta kan åtföljas av feber. Du löper också större risk att få infektioner.
- Lågt antal blodplättar (trombocytopeni). Du har större benägenhet att få blödningar och blåmärken.
- Förstoppning, diarré, illamående, kräkning.
- Lunginflammation.
- Bröstsmärta, andfåddhet.
- Trötthet.
- En reaktion på injektionsstället i form av rodnad, smärta eller en hudreaktion.
- Aptitförlust.
- Ledvärk.
- Blåmärken.
- Hudutslag.
- Röda eller blåröda fläckar under huden.
- Magont (buksmärta).
- Klåda.
- Feber.
- Näs- och halsont.
- Yrsel.
- Huvudvärk.
- Sömnsvårigheter (insomni).
- Näsblod (epistaxis).
- Muskelvärk.
- Svaghet (asteni).
- Viktminskning.
- Låga halter kalium i blodet.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- Blödning inuti huvudet.
- En blodinfektion orsakad av bakterier (sepsis). Detta kan bero på sänkta halter av vita blodkroppar i blodet.
- Benmärgssvikt. Detta kan orsaka låga halter av röda och vita blodkroppar och blodplättar.
- En typ av anemi med minskat antal röda och vita blodkroppar och blodplättar.
- Urininfektion.
- En virusinfektion som orsakar munsår (herpes).
- Blödande tandkött, blödning i magsäcken eller tarmen, blödning från analöppningen på grund av hemorrojder (hemorrojdblödning), blödning i ögon, blödning under huden eller i huden (hematom).
- Blod i urinen.
- Sår i munnen eller på tungan.
- Förändringar i huden vid injektionsstället i form av svullnad, en hård knöl, blåmärken, blödning i huden (hematom), hudutslag, klåda och missfärgning av huden.
- Hudrodnad.
- Hudinfektion (cellulit).
- En infektion i näsan och halsen eller halsont.
- Ömmande eller rinnande näsa eller bihålor (sinuit).
- Högt eller lågt blodtryck (hypertoni eller hypotoni).
- Andfåddhet vid ansträngning.
- Smärta i halsen och stämbanden.
- Matsmältningsbesvär.
- Håglöshet.
- Allmän sjukdomskänsla.
- Ångest.
- Förvirringstillstånd.
- Håravfall.
- Njursvikt.
- Dehydrering.
- Vit beläggning på tungan, insidan av kinderna och ibland i gommen, på tandköttet och halsmandlarna (oral svampinfektion).
- Svimning.
- Blodtrycksfall när du reser dig upp (ortostatisk hypotoni) som leder till yrsel när du reser dig upp eller sätter dig upp.
- Sömnighet, dåsighet (somnolens).
- Blödning på grund av en kateter.
- En sjukdom som påverkar tarmen och kan leda till feber, kräkningar och magsmärta (divertikulit).
- Vätska runt lungorna (pleuraeffusion).
- Darrningar (frossa).
- Muskelspasmer.
- Upphöjda kliande utslag på huden (urtikaria).

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- Allergisk (överkänslighets-) reaktion.
- Skakningar.
- Leversvikt.
- Stora mörklila, upphöjda, smärtsamma fläckar på huden och feber.

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

- Torrhosta.
- Smärtfri svullnad i fingertopparna.

- Tumörlyssyndrom – ämnesomsättningskomplikationer som kan uppkomma under behandling av cancer och ibland även utan behandling. Dessa komplikationer orsakas av produkterna från döende cancerceller och kan innefatta följande: förändringar i blodets kemi, så som höga nivåer av kalium, fosfor och urinsyra samt låga nivåer av kalcium, vilket kan leda till förändringar i njurfunktion och hjärtrytm, krampanfall och ibland döden.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
- Infektion i de djupare hudlagren som sprids snabbt och skadar huden och vävnaden, vilket kan vara livshotande (nekrotiserande fasciit).

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Vidaza ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på injektionsflaskans etikett och kartongen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska ansvarar för förvaringen av Vidaza. De ansvarar också för beredning och för att överblivet Vidaza omhändertas på rätt sätt.

För oöppnade injektionsflaskor med detta läkemedel – inga särskilda förvaringsvillkor.

För omedelbar användning
Efter beredning bör suspensionen administreras inom 45 minuter.

För senare användning
Om Vidaza-suspensionen bereds med vatten för injektioner som inte är avkylt, måste suspensionen placeras i kylen (2–8 °C) omedelbart efter beredningen och kylförvaras i upp till högst 8 timmar.
Om Vidaza-suspensionen bereds med vatten för injektioner som är avkylt (2–8 °C), måste suspensionen placeras i kylen (2–8 °C) omedelbart efter beredningen och kylförvaras i upp till högst 22 timmar.

Suspensionen ska få stå i upp till 30 minuter före administrering för att uppnå rumstemperatur (20–25 °C).

Om det finns stora partiklar i suspensionen ska den kasseras.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration
- Den aktiva substansen är azacitidin. En injektionsflaska innehåller 100 mg azacitidin. Efter beredning med 4 ml vatten för injektionsvätska innehåller den beredda suspensionen 25 mg/ml azacitidin.
- Övriga innehållsämnen är mannitol (E421).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
Vidaza är ett vitt pulver till injektionsvätska, suspension och tillhandahålls i en injektionsflaska av glas som innehåller 100 mg azacitidin. Varje förpackning innehåller en injektionsflaska med Vidaza.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare
Celgene Europe Ltd.
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Storbritannien
ELLER
Innehavare av godkännande för försäljning
Celgene Europe Ltd.
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Storbritannien

Tillverkare
Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle/Westfalen
Tyskland

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

<----------

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Rekommendationer för säker hantering
Vidaza är ett cytotoxiskt läkemedel och, liksom för andra potentiellt toxiska föreningar, skall försiktighet iakttas vid hantering och beredning av azacitidinsuspensioner. Rutiner för korrekt hantering och omhändertagande av cancerläkemedel skall följas.
Om berett azacitidin kommer i kontakt med hud, skölj omedelbart och noga med vatten och tvål. Vid kontakt med slemhinnor, skölj noga med vatten.

Inkompatibiliteter
Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns nedan (se ”Beredning”).

Beredning
Vidaza skall beredas med vatten för injektionsvätska. Det beredda läkemedlets hållbarhet kan förlängas genom beredning med avkylt (2–8 °C) vatten för injektionsvätska. Anvisningar om förvaring av den beredda produkten ges nedan.

1. Följande artiklar skall läggas fram:
   Injektionsflaska(or) med azacitidin; injektionsflaska(or) med vatten för injektionsvätska; osterila operationshandskar; spritkompresser; 5 ml injektionsspruta(or) med injektionsnål(ar).
2. 4 ml vatten för injektionsvätska skall dras upp i sprutan. Se till att tömma sprutan på all luft.
3. Injektionsnålen på sprutan innehållande 4 ml vatten för injektionsvätska skall stickas in genom gummiproppen på injektionsflaskan med azacitidin följt av injektion av vattnet för

injektionsvätska i injektionsflaskan.

4. Efter att sprutan och injektionsnålen har tagits bort skall injektionsflaskan skakas kraftigt tills en enhetlig, grumlig suspension erhållits. Efter beredning innehåller varje ml av suspensionen 25 mg azacitidin (100 mg/4 ml). Den beredda produkten är en homogen, grumlig suspension utan agglomerat. Suspensionen skall kasseras om den innehåller stora partiklar eller agglomerat. Filtrera inte den färdigberedda suspensionen eftersom den aktiva substansen då kan avlägsnas. Man måste tänka på att det kan finnas filter i vissa adaptrar, spikes och slutna system. Sådana system skall därför inte användas till administrering av det färdigberedda läkemedlet.
5. Gummiproppen skall tvättas och en ny spruta med injektionsnål stickas in i injektionsflaskan. Injektionsflaskan skall sedan vändas upp-och-ned. Se till att injektionsnålspetsen är under vätskenivån. Kolven skall därefter dras tillbaka för att dra upp erforderlig mängd läkemedel för rätt dos. Se till att sprutan töms på all luft. Sprutan med injektionsnålen skall därefter dras ut ur injektionsflaskan och injektionsnålen kasseras.
6. En ny injektionsnål (25 gauge rekommenderas) för subkutan injektion skall därefter sättas fast på sprutan. Ingen suspension skall tryckas ut ur injektionsnålen före injektion för att minska incidensen av lokala reaktioner vid injektionsstället.
7. Vid behov (doser över 100 mg) skall ovanstående steg för beredning av suspensionen upprepas. För doser över 100 mg (4 ml) skall lika stora doser ges med 2 sprutor (t.ex. 150 mg dos = 6 ml, 2 sprutor med 3 ml i vardera sprutan).
8. Innehållet i doseringssprutan måste resuspenderas omedelbart före administrering. Suspensionens temperatur vid tidpunkten för injektion skall vara ca 20–25 °C. Resuspendering åstadkoms genom att sprutan rullas kraftigt mellan handflatorna tills en enhetlig, grumlig suspension erhålls. Suspensionen skall kasseras om den innehåller stora partiklar eller agglomerat.

Förvaring av den beredda produkten

För omedelbar användning

Vidazasuspension kan beredas omedelbart före användning och den beredda suspensionen skall administreras inom 45 minuter. Om längre tid än 45 minuter förflyter, skall den beredda suspensionen kasseras på lämpligt sätt och en ny dos beredas.

För senare användning

Vid beredning med användning av oavkylt vatten för injektionsvätska måste den beredda suspensionen ställas i kylskåp (2–8 °C) omedelbart efter beredning och förvaras i kylskåp i högst 8 timmar. Om längre tid än 8 timmar förflyter i kylskåp, skall suspensionen kasseras på lämpligt sätt och en ny dos beredas.

När beredning sker med användning av avkylt (2–8 °C) vatten för injektionsvätska, måste den beredda suspensionen ställas i kylskåp (2–8 °C) omedelbart efter beredning och förvaras i kylskåp i högst 22 timmar. Om längre tid än 22 timmar förflyter i kylskåp, skall suspensionen kasseras på lämpligt sätt och en ny dos beredas.

Sprutan som är fylld med beredd suspension skall tas ut ur kylskåpet 30 minuter före administrering för att anta en temperatur på ca 20–25 °C. Om längre tid än 30 minuter förflyter, skall suspensionen kasseras på lämpligt sätt och en ny dos beredas.

Beräkning av en individuell dos

Den totala dosen efter kroppsyta (*body surface area,* BSA) kan beräknas enligt följande:

Total dos (mg) = Dos (mg/m^2) x BSA (m^2)

Följande tabell tillhandahålls endast som ett exempel på hur individuella azacitidindoser, baserade på ett genomsnittligt BSA-värde om 1,8 m^2, beräknas.

Dos mg/m^2 *(% av rekommenderad startdos)*	Total dos baserad på BSA-värdet 1,8 m^2	Erforderligt antal injektionsflaskor	Total volym beredd suspension som erfordras
75 mg/m^2 (100 %)	135 mg	2 injektionsflaskor	5,4 ml
37,5 mg/m^2 (50 %)	67,5 mg	1 injektionsflaska	2,7 ml
25 mg/m^2 (33 %)	45 mg	1 injektionsflaska	1,8 ml

Administreringssätt
Filtrera inte den färdigberedda suspensionen.

Berett Vidaza skall injiceras subkutant (injektionsnålen sticks in i 45-90° vinkel) med en 25-gauge injektionsnål i överarmen, låret eller buken.

Högre doser än 4 ml skall injiceras på två skilda ställen.

Injektionsstället skall roteras. Nya injektioner skall ges minst 2,5 cm från det tidigare injektionsstället och aldrig i områden där stället ömmar eller där blåmärken, rodnad eller förhårdnad föreligger.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

Bilaga IV

EUROPEISKA LÄKEMEDELSMYNDIGHETENS SLUTSATSER OM BEGÄRAN OM ETT ÅRS MARKNADSFÖRINGSSKYDD

Europeiska läkemedelsmyndighetens slutsatser om begäran om ett års marknadsföringsskydd

Europeiska läkemedelsmyndighetens slutsatser om:

. ett års marknadsföringsskydd

CHMP granskade de uppgifter som lämnats av innehavaren av godkännande för försäljning, med beaktande av bestämmelserna i artikel 14.11 i förordning (EG) nr 726/2004, och anser att den nya terapeutiska indikationen ger betydande kliniska fördelar jämfört med befintliga, vilket förklaras närmare i det offentliga europeiska utredningsprotokollet.