

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Azacitidine Accord 25 mg/ml injektiokuiva-aine, suspensiota varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

100 mg/injektiopullo:

Yksi injektiopullo sisältää 100 mg atsasitidiinia. Kun valmiste on saatettu käyttökuuntoon, yksi ml suspensiota sisältää 25 mg atsasitidiinia.

150 mg/injektiopullo:

Yksi injektiopullo sisältää 150 mg atsasitidiinia. Kun valmiste on saatettu käyttökuuntoon, yksi ml suspensiota sisältää 25 mg atsasitidiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, suspensiota varten.

Valkoinen kylmäkuivattu jauhe tai kakku.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Azacitidine Accord on tarkoitettu sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, joille ei voi tehdä hematopoieettisten kantasolujen siirtoa (*haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT) ja joilla on:

- keskiuuren-2 tai korkean riskin myelodysplastinen oireyhtymä (*myelodysplastic syndromes*, MDS) *International Prognostic Scoring System (IPSS)* -luokituksen mukaan
- krooninen myelomonosyyttileukemia (KMML), luuytimessä blasteja 10–29 % ilman myeloproliferatiivista häiriötä
- akuutti myeloinen leukemia (AML), 20–30 % blasteja ja monilinjainen dysplasia, Maailman terveysjärjestön (WHO) luokituksen mukaan
- AML, luuytimessä blasteja > 30 % WHO:n luokituksen mukaan.

4.2 Annostus ja antotapa

Azacitidine Accord -hoito tulee aloittaa ja sitä tulee seurata kemoterapeuttisten aineiden käyttöön perehtyneen lääkärin valvonnassa. Potilaille tulee esilääkityksenä antaa antiemeettejä pahoinvointiin ja oksenteluun.

Annostus

Suosittelun aloitusannos ensimmäisellä hoitokaudella on kaikilla potilailla lähtötason hematologisista laboratorioarvoista riippumatta 75 mg/m² kehon pinta-alasta ihon alle pistettynä päivittäin 7 vuorokauden ajan, minkä jälkeen seuraa 21 vuorokauden lepojakso (28 vuorokauden hoitokausi).

Suosittelavaa on, että potilaita hoidetaan vähintään 6 jakson ajan. Hoitoa tulee jatkaa niin kauan kuin siitä on potilaalle hyötyä tai kunnes sairaus etenee.

Potilaita tulee tarkkailla hematologisen vasteen/toksisuuden ja munuaistoksisuuden varalta (ks. kohta 4.4); seuraavan jakson aloittamisen viivästyttäminen tai annoksen pienentäminen jäljempänä kuvatulla tavalla saattaa olla tarpeen.

Azacitidine Accord-valmistetta ei saa käyttää vaihdellen suun kautta otettavan atsasitidiinin kanssa. Altistuserojen takia suun kautta otettavan atsasitidiinin annos- ja hoito-ohjelmasuosituksot eivät ole samat kuin injektiona annettavan atsasitidiinin. Terveysthuollon ammattilaisia suositellaan tarkistamaan lääkevalmisteen nimi, annos ja antoreitti.

Laboratoriokokeet

Maksan toiminta-arvot, seerumin kreatiniini ja seerumin bikarbonaattiarvo tulee määrittää ennen hoidon aloittamista ja ennen jokaista hoitajaksoa. Täydellinen verenkuvaa on määritettävä ennen hoidon aloittamista ja tarpeen mukaan vasteen ja toksisuuden seuraamiseksi, mutta vähintään ennen jokaisen hoitajakson alkua.

Annoksen sovittaminen hematologisen toksisuuden johdosta

Hematologisella toksisuudella tarkoitetaan tietyssä jaksossa saavutettua alhaisinta verisolujen määrää (nadiiri), jos trombosyyttien määrä on $\leq 50,0 \times 10^9/l$ ja/tai absoluuttinen neutrofiilimäärä (*Absolute Neutrophil Count, ANC*) $\leq 1 \times 10^9/l$.

Palautuminen määritellään sellais(t)en solulinjan (solulinjojen), joissa hematologista toksisuutta todettiin solumäärän lisääntymisenä, joka oli vähintään puolet nadiirin määrän ja lähtötason määrän absoluuttisesta erotuksesta plus nadiiri määrä (ts. verisolujen määrä palautumisessa \geq nadiiri määrä + $(0,5 \times [\text{lähtötason määrä} - \text{nadiiri määrä}]$).

Potilaat, joiden lähtötason verisolujen määrä ei ole alentunut (ts. valkosolut $\geq 3,0 \times 10^9/l$ ja ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja trombosyytit $\geq 75,0 \times 10^9/l$) ennen ensimmäistä hoitoa

Jos Azacitidine Accord -hoidon jälkeen huomataan hematologista toksisuutta, seuraavaa hoitajaksoa tulee viivästyttää, kunnes trombosyyttimäärä ja ANC ovat palautuneet. Jos palautuminen saavutetaan 14 vuorokauden kuluessa, annoksen sovittaminen ei ole tarpeen. Jos palautumista ei kuitenkaan saavuteta 14 vuorokauden kuluessa, annosta tulee pienentää seuraavan taulukon mukaan. Annoksen muuttamisen jälkeen jakson kesto tulisi palauttaa 28 vuorokauteen.

Jakson nadiiri määrä		% annoksesta seuraavassa jaksossa, jos palautumista* ei saavuteta 14 vuorokaudessa (%)
ANC ($\times 10^9/l$)	Trombosyytit ($\times 10^9/l$)	
$\leq 1,0$	$\leq 50,0$	50 %
$> 1,0$	$> 50,0$	100 %

*Palautuminen = määrät \geq nadiiri määrä + $(0,5 \times [\text{lähtötason määrä} - \text{nadiiri määrä}]$)

Potilaat, joiden lähtötason verisolujen määrä on alentunut (ts. valkosolut $< 3,0 \times 10^9/l$ tai ANC $< 1,5 \times 10^9/l$ tai trombosyytit $< 75,0 \times 10^9/l$) ennen ensimmäistä hoitoa

Jos Azacitidine Accord -hoidon jälkeen valkosolujen, ANC:n tai trombosyyttien väheneminen hoitoa edeltävään vähenemiseen verrattuna on $\leq 50 \%$, tai jos se on enemmän kuin 50% , mutta samalla solulinjojen differentaatiassa on parannusta, seuraavaa jaksoa ei saa viivästyttää eikä annosta sovittaa.

Jos valkosolujen, ANC:n tai trombosyyttien määrän väheneminen on enemmän kuin 50% hoitoa edeltävään vähenemiseen verrattuna eikä solulinjojen differentaatiassa ole parannusta, seuraavaa Azacitidine Accord -hoitajaksoa tulee viivästyttää, kunnes trombosyyttimäärä ja ANC ovat palautuneet. Jos palautuminen saavutetaan 14 vuorokauden kuluessa, annoksen sovittaminen ei ole tarpeen. Jos palautumista ei kuitenkaan saavuteta 14 vuorokauden kuluessa, tulee määrittää luuytimen solukkuus. Jos luuytimen solukkuus on $> 50 \%$, annosta ei tule sovittaa. Jos luuytimen solukkuus on $\leq 50 \%$, hoitoa tulee viivästyttää ja annosta pienentää seuraavan taulukon mukaan:

Luuytimen solukkuus	Annos seuraavassa jaksossa, jos palautumista ei saavuteta 14 vuorokaudessa (%)	
	Palautuminen* ≤ 21 vrk	Palautuminen* > 21 vrk
15–50 %	100 %	50 %
$< 15 \%$	100 %	33 %

*Palautuminen = määrät \geq nadiiri määrä + $(0,5 \times [\text{lähtötason määrä} - \text{nadiiri määrä}]$)

Annoksen muuttamisen jälkeen seuraavan jakson kesto tulisi palauttaa 28 vuorokauteen.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Iäkkäillä potilailla ei suositella erityistä annoksen sovittamista. Koska iäkkäillä potilailla munuaisten toiminta on todennäköisemmin heikentynyt, munuaisten toiminnan seuranta saattaa olla tarpeen.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Atsatisidiinia voidaan antaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ilman aloitusannoksen säätämistä (ks. kohta 5.2). Jos seerumin bikarbonaattitaso laskee tuntemattomasta syystä alle 20 mmol/l, annosta tulee pienentää 50 %:lla seuraavassa jaksossa. Jos seerumin kreatiniini- tai ureatyypipitoisuus veressä (BUN) nousee tuntemattomasta syystä ≥ 2 -kertaiseksi lähtötason arvojen yläpuolelle ja yli normaalin ylärajan (ULN), seuraavaa jaksoa tulee viivästyttää, kunnes arvot palautuvat normaaleiksi tai lähtötasolle, ja annosta tulee pienentää 50 %:lla seuraavassa hoitajaksoissa (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole suoritettu virallisia tutkimuksia (ks. kohta 4.4). Vakavaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita tulee seurata tarkasti hättävien vaikutusten varalta. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei suositella erityistä aloitusannoksen muuttamista ennen hoidon aloittamista; myöhemmät annosmuutokset tulee tehdä hematologisiin laboratorioarvoihin perustuen. Azacitidine Accord on vasta-aiheinen potilailla, joilla on edenneitä pahanlaatuisia maksakasvaimia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Pediatriset potilaat

Atsatisidiinin ja tehoa 0–17 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tällä hetkellä saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei annossuosituksia voida antaa.

Antotapa

Käyttökuntoon saatettu Azacitidine Accord tulee pistää ihon alle käsivarren yläosaan, reiteen tai vatsaan. Pistoskohtia tulee vaihdella. Uudet pistokset tulee antaa vähintään 2,5 cm etäisyydelle aiemmasta pistoskohdasta eikä koskaan alueelle, jossa pistoskohta on arka, mustelmainen, punainen tai kovettunut.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen suspensiota ei saa suodattaa. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Edenneet pahanlaatuiset maksakasvaimet (ks. kohta 4.4).

Imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hematologinen toksisuus

Atsatisidiinihoitoon on liittynyt anemiaa, neutropeniaa ja trombosytopeniaa, erityisesti kahden ensimmäisen jakson aikana (ks. kohta 4.8). Täydellinen verenkuvaa on määritettävä tarpeen mukaan vasteen ja toksisuuden seuraamiseksi, mutta vähintään ennen jokaisen hoitajakson alkua. Ensimmäisen jakson suositellun annoksen antamisen jälkeen seuraavien jaksojen annosta tulee pienentää tai sen antoa tulee viivästyttää nadiiri määrästä ja hematologisesta vasteesta riippuen (ks. kohta 4.2). Potilaita tulee kehottaa ilmoittamaan heti kuumejaksoista. Potilaita ja lääkäreitä kehoitetaan myös tarkkailemaan verenvuodon merkkejä ja oireita.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole suoritettu virallisia tutkimuksia. Potilailla, joilla on etäpesäkkeisestä sairaudesta johtuva huomattava kasvaintaakka, on raportoitu progressiivinen maksakooma ja kuolema atsasitidiinihoidon aikana, erityisesti potilailla, joiden lähtötason seerumin albumiini oli < 30 g/l. Atsasitidiini on vasta-aiheinen potilailla, joilla on edenneitä pahanlaatuisia maksakasvaimia (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaishäiriöitä, jotka vaihtelivat kohonneista seerumin kreatiniiniarvoista munuaisten vajaatoimintaan ja kuolemaan, raportoitiin potilailla, joita hoidettiin laskimonsisäisellä atsasitidiinilla muihin kemoterapeuttisiin aineisiin yhdistettynä. Lisäksi viidellä kroonista myelooista leukemiaa (KML) sairastavalla sekä atsasitidiinilla ja etoposidilla hoidetulla potilaalla kehittyi renaalinen tubulaarinen asidoosi, joka määriteltiin seerumin bikarbonaattiarvon laskemisella < 20 mmol/l emäksisen virtsan ja hypokalemian (seerumin kaliumarvo < 3 mmol/l) yhteydessä. Jos tuntemattomasta syystä seerumin bikarbonaattiarvo laskee (< 20 mmol/l) tai seerumin kreatiniiniarvo tai BUN nousee, annosta tulee pienentää tai sen antoa tulee viivästyttää (ks. kohta 4.2).

Potilaita tulee kehottaa ilmoittamaan oliguria- ja anuriatapaukset välittömästi terveydenhoidon ammattilaiselle.

Vaikka haittavaikutusten esiintymistiheydessä ei havaittu kliinisesti merkitseviä eroja niiden tutkittavien välillä, joiden munuaisten toiminta oli normaali tai joilla oli munuaisten vajaatoimintaa, munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita tulee seurata tarkasti toksisuuden varalta, sillä atsasitidiini ja/tai sen metaboliitit erittyvät pääasiassa munuaisten kautta (ks. kohta 4.2).

Laboratoriokokeet

Maksan toiminta-arvot, seerumin kreatiniini ja seerumin bikarbonaattiarvo tulee määrittää ennen hoidon aloittamista ja ennen jokaista hoitajaksoa. Täydellinen verenkuvaa on määritettävä ennen hoidon aloittamista ja tarpeen mukaan vasteen ja toksisuuden seuraamiseksi, mutta vähintään ennen jokaisen hoitajakson alkua, ks. myös kohta 4.8.

Sydän- ja keuhkosairaus

Potilaat, joilla on aiemmin ollut vakava kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, kliinisesti epävakaa sydänsairaus tai keuhkosairaus, suljettiin pois keskeisistä rekisteritutkimuksista (AZA PH GL 2003 CL 001 ja AZA-AML-001), ja sen vuoksi atsasitidiinin turvallisuutta ja tehoa ei ole määritelty näillä potilailla. Kliinisestä tutkimuksesta äskettäin saadut tiedot potilaista, joiden anamneesissa tiedetään olevan sydän- ja verisuonitauti tai keuhkosairaus, osoittivat sydäntapahtumien lisääntyneen huomattavasti atsasitidiinin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Atsasitidiinin määräämisessä tälle potilasryhmälle kehoitetaan sen vuoksi noudattamaan varovaisuutta. Kardiopulmonaalista tutkimusta ennen hoitoa ja hoidon aikana tulee harkita.

Nekrotisoiva faskiitti

Atsasitidiinihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu nekrotisoivaa faskiittia, myös kuolemaan johtaneina tapauksina. Jos potilaalle kehittyy nekrotisoiva faskiitti, atsasitidiinihoito on lopetettava ja asianmukainen hoito on aloitettava heti.

Tuumorilyysioireyhtymä

Tuumorilyysioireyhtymän vaara on potilailla, joiden kasvaintaakka on ollut suuri ennen hoitoa. Näiden potilaiden tilaa tulee seurata tarkoin ja asianmukaisia varotoimenpiteitä on noudatettava.

Erilaistumisoireyhtymä

Injektiona annettavaa atsasitidiinihoitoa saavilla potilailla on raportoitu erilaistumisoireyhtymää (tunnetaan myös nimellä retinoiinihappo-oireyhtymä). Erilaistumisoireyhtymä voi johtaa kuolemaan. Sen oireita ja kliinisiä löydöksiä ovat mm. hengitysvaikeus, keuhkoinfiltraatit, kuume, ihottuma, keuhkoedeema, raajojen turvotus, nopea painon nousu, pleuraeffuusiot, perikardiumeffuusiot, hypotensio ja munuaisten toimintahäiriö (ks. kohta 4.8). Erilaistumisoireyhtymään viittaavien oireiden ja löydösten ilmaantuessa ensimmäistä kertaa pitää harkita hoitoa suurilla laskimoon annettavilla

kortikosteroidiannoksilla ja hemodynaamista seuranta. Injektiona annettavan atsasitidiinihoidon keskeyttämistä oireiden häviämiseen saakka pitää harkita. Jos hoitoa jatketaan, siinä kehoitetaan noudattamaan varovaisuutta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vitro -tietoihin perustuen atsasitidiinin metabolia ei vaikuta välittyvän sytokromi P450 -isoentsyymien (CYP:t), UDP-glukuronyylitransferaasien (UGT:t), sulfotransferaasien (SULT:t) ja glutationitransferaasien (GST:t) kautta; näihin metaboloiviin entsyymeihin *in vivo* liittyviä yhteisvaikutuksia pidetään siten epätodennäköisinä.

Atsasitidiinin kliinisesti merkittävät estävät tai induktiiviset vaikutukset sytokromi P450-entsyymeihin ovat epätodennäköisiä (ks. kohta 5.2).

Atsasitidiinilla ei ole tehty virallisia kliinisiä lääkkeen yhteisvaikutustutkimuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy miehille ja naisille

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 6 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen. Miehiä on neuvottava olemaan siittämättä lasta hoidon aikana, ja miesten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 3 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja atsasitidiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Hiirellä tehdyt kokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Eläinkokeiden tuloksiin ja atsasitidiinin vaikutusmekanismiin perustuen atsasitidiinia ei tulisi käyttää raskauden aikana, eikä erityisesti raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Hoidon hyötyjä tulee punnita sikiölle mahdollisesti aiheutuvaan riskiin nähden jokaisessa yksittäistapauksessa.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö/erittyvätkö atsasitidiini/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Imetettävälle lapselle mahdollisesti aiheutuvien vakavien haittavaikutusten vuoksi imetys on vasta-aiheinen atsasitidiinihoidon aikana.

Hedelmällisyys

Atsasitidiinin vaikutuksesta ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Eläimillä on dokumentoitu atsasitidiinin käytöstä aiheutuneita haittavaikutuksia urosten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Ennen hoitoa miespotilaita tulee kehottaa hakeutumaan neuvontaan koskien siittiöiden talteenottoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Atsasitidiinilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Atsasitidiinin käytön yhteydessä on raportoitu väsymystä. Sen vuoksi suositellaan varovaisuutta ajettaessa tai käytettäessä koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Aikuispotilaat, joilla on MDS, KMML tai AML (luuytimessä blasteja 20–30 %)

Haittavaikutuksia, joita pidetään mahdollisesti tai todennäköisesti atsasitidiinin antoon liittyvinä, esiintyi 97 %:lla potilaista.

Yleisimmät vakavat haettavaikutukset, jotka havaittiin keskeisessä tutkimuksessa (AZA PH GL 2003 CL 001), olivat kuumeinen neutropenia (8,0 %) ja anemia (2,3 %). Näitä raportoitii myös tukitutkimuksissa (CALGB 9221 ja CALGB 8921). Muita vakavia haettavaikutuksia näissä kolmessa tutkimuksessa olivat infektiot, kuten neutropeeninen sepsis (0,8 %) ja keuhkokuume (2,5 %) (muutama tapauksista johti kuolemaan), trombositopenia (3,5 %), yliherkkyysreaktiot (0,25 %) ja hemorragiset tapahtumat (esim. aivoverenvuoto [0,5 %], ruoansulatuselimistön verenvuoto [0,8 %] ja kallonsisäinen verenvuoto [0,5 %]).

Yleisimmät atsasitidiinihoidon yhteydessä raportoidut haettavaikutukset olivat hematologiset reaktiot (71,4 %), mukaan lukien trombositopenia, neutropenia ja leukopenia (yleensä 3.–4. asteen), ruoansulatuselimistön tapahtumat (60,6 %), mukaan lukien pahoinvointi, oksentelu (yleensä 1.–2. asteen) tai pistoskohdan reaktiot (77,1 %, yleensä 1.–2. asteen).

Vähintään 65-vuotiaat AML-potilaat, joilla on luuytimessä blasteja > 30 %

Yleisimmät vakavat haettavaikutukset (≥ 10 %), jotka havaittiin AZA-AML-001-tutkimuksen atsasitidiinia saavassa hoitoryhmässä, olivat kuumeinen neutropenia (25,0 %), keuhkokuume (20,3 %) ja kuume (10,6 %). Muita, harvemmin raportoituja haettavaikutuksia atsasitidiiniryhmässä olivat sepsis (5,1 %), anemia (4,2 %), neutropeeninen sepsis (3,0 %), virtsatieinfektio (3,0 %), trombositopenia (2,5 %), neutropenia (2,1 %), selluliitti (2,1 %), heitehuimaus (2,1 %) ja hengenahdistus (2,1 %).

Yleisimmät atsasitidiinihoidon yhteydessä raportoidut haettavaikutukset (≥ 30 %) olivat ruoansulatuselimistön tapahtumat, mukaan lukien ummetus (41,9 %), pahoinvointi (39,8 %) ja ripuli (36,9 %; yleensä 1.–2. asteen); yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat, mukaan lukien kuume (37,7 %, yleensä 1.–2. asteen); ja hematologiset tapahtumat, mukaan lukien kuumeinen neutropenia (32,2 %) ja neutropenia (30,1 %; yleensä 3.–4. asteen).

Haettavaikutustaulukko

Alla olevassa taulukossa 1 esitetään keskeisissä MDS:ää ja AML:ää koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa sekä markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa havaitut atsasitidiinihoitoon liittyneet haettavaikutukset.

Esiintyvyydet on määritetty seuraavalla tavalla: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haettavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haettavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Haettavaikutusten yleisyysluokka on ilmoitettu keskeisissä tutkimuksissa todetun suurimman esiintymistiheyden mukaan.

Taulukko 1: Atsasitidiinihoitoa saaneilla MDS- tai AML-potilailla raportoidut haettavaikutukset (kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen)

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Infektiot	Keuhkokuume* (mukaan lukien bakteeri-, virus- ja sieni-infektiot), nasofaryngiitti	Sepsis* (mukaan lukien bakteeri-, virus- ja sieni-infektiot) neutropeeninen sepsis*, hengitystieinfektio (mukaan lukien ylähengitystiet ja keuhkoputket), virtsatieinfektio, selluliitti, divertikuliitti, suun sieni-infektio, sinuiitti, faryngiitti, riniitti, <i>herpes simplex</i> , ihoinfektio			Nekrotisoiva faskiitti*
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyppit)					erilaistumis-oireyhtymä* ^a
Veri ja imukudos	Kuumeinen neutropenia*, neutropenia, leukopenia, trombosytopenia, anemia	Pansytopenia*, luuytimen vajaatoiminta			
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyysreaktiot		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahaluttomuus, ruokahalun heikentyminen, hypokalemia	Kuivuminen		Tuumorilyysi-oireyhtymä	
Psykkiset häiriöt	Unettomuus	Sekavuustila, ahdistuneisuus			
Hermosto	Huimaus, päänsärky	Kallonsisäinen verenvuoto*, pyörtyminen, uneliaisuus, letargia			

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Silmät		Silmäverenvuoto, sidekalvon verenvuoto			
Sydän		perikardiaalinen effuusio	perikardiitti		
Verisuonisto		Hypotensio*, hypertensio, ortostaattinen hypotensio, hematooma			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus, nenäverenvuoto	Keuhkopussin nestekertymä, räsitushengenahdistus, nielun ja kurkunpään kipu		Interstitiaalinen keuhkosairaus	
Ruoansulatuselimistö	Ripuli, oksentelu, ummetus, pahoinvointi, vatsakipu (mukaan lukien ylä- ja alavatsavaivat)	Ruoansulatuselimistön verenvuoto* (mukaan lukien suun verenvuoto), pukamavuoto, stomatiitti, ienverenvuoto, ruoansulatushäiriöt			
Maksa ja sappi			Maksan vajaatoiminta*, progressiivinen maksakooma		
Iho ja ihonalainen kudος	Petekia, kutina (mukaan lukien yleistynyt), ihottuma, mustelma	Purppura, kaljuus, nokkosihottuma, punoitus, täpläihottuma	Sweetin oireyhtymä (akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatoosi), ihon märkäinen kuolio (pyoderma gangraenosum)		
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu, tuki- ja liikuntaelinten kipu (mukaan lukien selkä-, luu- ja raajakipu)	Lihasspasmit, lihaskipu			

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Munuaiset ja virtsatiet		Munuaisten vajaatoiminta*, verivirtsaisuus, kohonnut seerumin kreatiniiniarvo	Munuaisperäinen asidoosi		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume*, väsymys, voimattomuus, rintakipu, pistoskohdan punoitus, pistoskohdan kipu, pistoskohdan reaktio (määritelmätön)	Mustelma, hematooma, kovettuma, ihottuma, kutina, tulehdus, värinmuutos, kyhmy ja verenvuoto (pistoskohdassa), huonovointisuus, vilunväreet, katetrointikohdan verenvuoto		Pistoskohdan nekroosi (pistoskohdassa)	
Tutkimukset	Painonlasku				

*= kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu harvoin

^a = ks. kohta 4.4

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Hematologiset haittavaikutukset

Atsatisidiinihoidon yhteydessä yleisimmin raportoidut ($\geq 10\%$) hematologiset haittavaikutukset ovat anemia, trombositopenia, neutropenia, kuumeinen neutropenia ja leukopenia, ja ne luokiteltiin yleensä 3. tai 4. asteisiksi. Näiden tapahtumien esiintymisriski on suurempi kahden ensimmäisen jakson aikana, minkä jälkeen niitä esiintyy harvemmin potilailla, joiden hematologinen toiminta on palautunut. Useimpia hematologisia haittavaikutuksia hoidettiin täydellisen verenkuvan rutiininomaisella seurannalla ja viivästyttämällä atsatisidiinin antoa seuraavassa jaksossa, antibioottiprofylaksilla ja/tai kasvutekijätuella (esim. G-CSF) neutropeniassa sekä verensiirroilla anemiassa tai trombositopeniassa tarpeen mukaan.

Infektiot

Myelosuppressio saattaa johtaa neutropeniaan ja infektioriskin suurenemiseen. Atsatisidiinia saaneilla potilailla raportoitiin vakavia haittavaikutuksia, kuten sepsis, mukaan lukien neutropeeninen sepsis, ja keuhkokuume. Muutamasta näistä tapauksista johtivat kuolemaan. Infektioita voidaan hoitaa käyttämällä infektio lääkkeitä ja kasvutekijätukea (esim. G-CSF) neutropeniassa.

Verenvuoto

Verenvuotoa saattaa esiintyä atsatisidiinia saavilla potilailla. Vakavia haittavaikutuksia, kuten ruoansulatuselimistön verenvuotoa ja kallon sisäistä verenvuotoa, on raportoitu. Potilaita tulee seurata verenvuodon merkkien ja oireiden varalta, erityisesti sellaisia potilaita, joilla on aiemmin ollut tai joiden hoidon aikana on esiintynyt trombositopeniaa.

Yliherkkyys

Atsatisidiinia saaneilla potilailla on raportoitu vakavia yliherkkyysreaktioita. Anafylaktisen kaltaisen reaktion yhteydessä atsatisidiinihoito on välittömästi lopetettava ja sopiva oireenmukainen hoito aloitettava.

Ihon ja ihonalaisen kudoksen haittavaikutukset

Suurin osa ihon ja ihonalaisista haittavaikutuksista liittyi pistoskohtaan. Mikään näistä haittavaikutuksista ei johtanut atsasitidiinihoidon lopettamiseen tai atsasitidiiniannoksen pienentämiseen keskeisissä tutkimuksissa. Suurin osa haittavaikutuksista esiintyi kahden ensimmäisen hoitajakson aikana, ja niillä oli taipumus vähentyä seuraavien jaksojen myötä. Ihonalaiset haittavaikutukset, kuten pistoskohdan ihottuma/tulehdus/kutina, ihottuma, punoitus ja iholeesio saattavat vaatia hoitoa samanaikaisilla lääkevalmisteilla kuten antihistamiineilla, kortikosteroideilla ja muilla tulehduskipulääkkeillä (NSAID). Nämä ihoreaktiot on erotettava pehmytkudosinfektioista, joita voi esiintyä toisinaan pistoskohdassa. Pehmytkudosinfektioita, mukaan lukien selluliittia ja nekrotisoivaa faskiittia, jotka ovat harvinaisissa tapauksissa johtaneet kuolemaan, on raportoitu atsasitidiinin käytössä valmisteen markkinoille tulon jälkeen. Haittavaikutuksina ilmaantuvien infektioiden kliininen hoito, ks. kohta 4.8 Infektiot.

Ruoansulatuselimistön haittavaikutukset

Yleisimmin raportoidut atsasitidiinihoitoon liittyvät ruoansulatuselimistön haittavaikutukset sisälsivät ummetuksen, ripulin, pahoinvoinnin ja oksentelun. Näitä haittavaikutuksia hoidettiin oireenmukaisesti antamalla pahoinvointia ja oksentelua vähentäviä lääkkeitä; ripulilääkkeitä sekä laksatiiveja ja/tai ulostuslääkkeitä ummetukseen.

Munuaisiin kohdistuvat haittavaikutukset

Atsasitidiinia saaneilla potilailla raportoitiin munuaishäiriöitä, jotka vaihtelivat kohonneista seerumin kreatiniiniarvoista ja hematuriasta munuaisperäiseen asidoosiin, munuaisten vajaatoimintaan ja kuolemaan (ks. kohta 4.4).

Maksaan kohdistuvat haittavaikutukset

Maksan vajaatoimintaa, progressiivista maksakoomaa ja kuolemantapauksia atsasitidiinihoidon aikana on raportoitu potilailla, joilla on etäpesäkkeisestä sairaudesta johtuva huomattava kasvaintaakka (ks. kohta 4.4).

Sydäntapahtumat

Tiedot kliinisestä tutkimuksesta, johon otettiin mukaan potilaita, joiden anamneesissa tiedettiin olevan sydän- ja verisuonitauti tai keuhkosairaus, osoittivat sydäntapahtumien lisääntyneen potilailla, joilla oli äskettäin diagnosoitu akuutti myeloinen leukemia (AML) ja jotka olivat saaneet atsasitidiinihoitoa (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät potilaat

Atsasitidiinin käytöstä vähintään 85-vuotiaiden potilaiden hoitoon on vähän turvallisuutta koskevia tietoja (tutkimuksen AZA-AML-001 hoidetuista potilaista 14 [5,9 %] oli vähintään 85-vuotiaita).

Pediatriset potilaat

Tutkimuksessa AZA-JMML-001 atsasitidiinilla hoidettiin 28 pediatria potilasta (yhden kuukauden ikäisistä alle 18-vuotiaisiin). Hoidettavana oli MDS (n = 10) tai juveniili myelomonosyyttinen leukemia (JMML) (n = 18) (ks. kohta 5.1).

Kaikilla 28 potilaalla oli ainakin yksi haittatapahtuma, ja 17:llä (60,7 %) oli ainakin yksi hoitoon liittyvä tapahtuma. Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset koko pediatriisessa ryhmässä olivat pyreksia, hematologiset tapahtumat, mukaan lukien anemia, trombositopenia ja kuumeinen neutropenia, sekä ruoansulatuselimistön tapahtumat, mukaan lukien ummetus ja oksentelu.

Kolmella (3) tutkittavalla ilmeni hoidon aikana sellainen uusi haittatapahtuma, jonka johdosta lääkkeen anto lopetettiin (pyreksia, sairauden eteneminen ja vatsakipu).

Tutkimuksessa AZA-AML-004 atsasitidiinilla hoidettiin 7 pediatria potilasta (2–12-vuotiaisiin), joilla oli todettu AML:n molekulaarinen relapsi ensimmäisen täydellisen remission [CR1] jälkeen (ks. kohta 5.1).

Kaikilla 7 potilaalla oli ainakin yksi hoitoon liittyvä haittatapahtuma. Yleisimmin raportoidut haittatapahtumat olivat neutropenia, pahoinvointi, leukopenia, trombosytopenia, ripuli ja alaniiniaminotransferaasiarvon (ALAT) nousu. Kahdella potilaalla ilmeni hoitoon liittyvä tapahtuma, joka johti hoidon keskeyttämiseen (kuumeinen neutropenia, neutropenia).

Uusia turvallisuuteen liittyviä seikkoja ei tunnistettu kliinisen tutkimuksen aikana tässä atsasitidiinilla hoidettujen pediatrien potilaiden lukumäärältään pienessä ryhmässä. Kokonaisturvallisuusprofiili sopi yhteen aikuispotilashavaintojen kanssa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa lääkevalmisteen myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisten tutkimusten aikana on raportoitu yksi atsasitidiinin yliannostustapaus. Potilaalla esiintyi ripulia, pahoinvointia ja oksentelua hänen saatuaan laskimonsisäisesti noin 290 mg/m²:n kerta-annos, lähes neljä kertaa suositeltua aloitusannosta enemmän.

Yliannostuksen sattuessa potilaan verenkuvaa tulee tarkkailla asianmukaisesti, ja hänelle on annettava tukihoidoa tarpeen mukaan. Atsasitidiinin yliannostukselle ei tunneta spesifistä vastalääkettä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, pyrimidiinianalogit; ATC-koodi: L01BC07

Vaikutusmekanismi

Atsasitidiinin uskotaan vaikuttavan antineoplastisesti usealla mekanismilla mukaan lukien sytotoksisuus poikkeavia hematopoeettisia soluja kohtaan luuytimessä ja DNA:n hypometylaatio. Atsasitidiinin sytotoksiset vaikutukset voivat johtua useista mekanismeista mukaan lukien DNA:n, RNA:n ja proteiinisynteesin estyminen, liittyminen RNA:han ja DNA:han sekä DNA-vaurion reittien aktivoituminen. Ei-proliferoituvat solut ovat suhteellisen epäherkkiä atsasitidiinille. Atsasitidiinin liittyminen DNA:han johtaa DNA:n metyyliitransferaasien inaktivoitumiseen, mikä johtaa DNA:n hypometylaatioon. Normaalisissa solukierron säätelyssä, erilaistumisessa ja kuoleman reiteillä osallisten poikkeavasti metyloituneiden geenien DNA:n hypometylaatio voi johtaa geenin uudelleen ilmentymiseen ja syöpäsolujen syöpää estävien toimintojen palautumiseen. DNA:n hypometylaation suhteellista tärkeyttä kliinisiin tuloksiin ei ole määritetty verrattuna sytotoksisuuteen tai muihin atsasitidiinin toimintoihin.

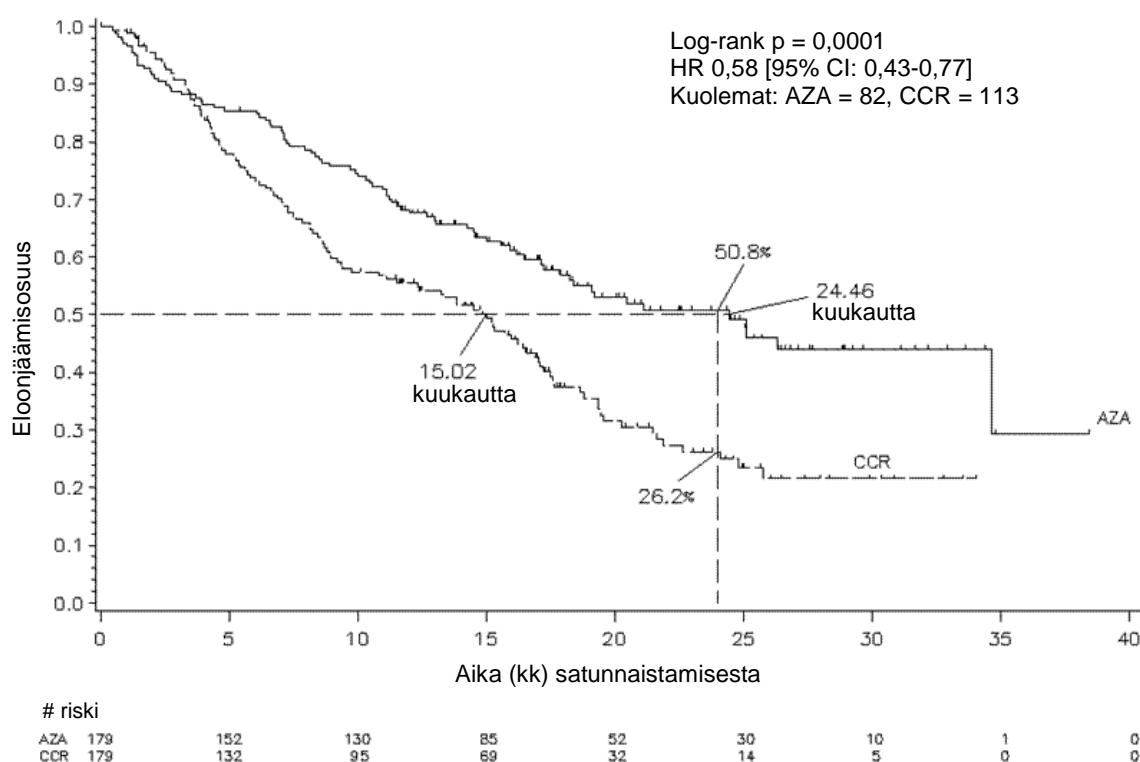
Kliininen teho ja turvallisuus

Aikuispotilaat (MDS, KMML ja AML [luuytimessä blasteja 20–30 %])

Atsasitidiinin teho ja turvallisuus tutkittiin kansainvälisessä kontrolloidussa, avoimessa, satunnaistetussa, vaiheen 3 vertailevassa monikeskus- ja rinnakkaisryhmätutkimuksessa (AZA PH GL 2003 CL 001) aikuispotilailla, joilla oli keskisuuren-2 ja korkean riskin MDS *International Prognostic Scoring System (IPSS)* -luokituksen mukaan, refraktaarinen blastianemia (*refractory anaemia with excess blasts*, RAEB), refraktaarinen blastianemia transformaatiossa (*refractory anaemia with excess blasts in transformation*, RAEB-T) ja modifioitunut krooninen myelomonosyyttinen leukemia *French American British (FAB)* -luokituksen mukaan. RAEB-T-potilaita (blasteja 21–30 %) pidetään nykyisin AML-potilaina tämänhetkisessä WHO:n luokituksessa. Atsasitidiinia ja parasta tukihoidoa (*best supportive care*, BSC) (n = 179) verrattiin tavanomaisiin hoito-ohjelmiin (*conventional care regimens*, CCR). CCR koostui pelkästä BSC:stä (n = 105), pienestä sytarabiiniannoksesta ja BSC:stä (n = 49) tai tavanomaisesta induktiokemoterapiasta ja

BSC:stä (n = 25). Lääkärit olivat esivalinneet potilaat yhteen kolmesta CCR-hoidosta ennen satunnaistamista. Potilaille noudatettiin tätä esivalittua hoito-ohjelmaa, ellei heitä satunnaistettu saamaan atsasitidiiniä. Yhtenä mukaanottokriteerinä potilaiden ECOG-toimintakykyluokan (*Eastern Cooperative Oncology Group*) oli oltava 0–2. Sekundaarista MDS:ää sairastavat potilaat suljettiin pois tutkimuksesta. Tutkimuksen ensisijainen päätepiste oli eloonjäämisaika. Atsasitidiiniä annettiin ihonalaisena annoksena 75 mg/m² päivittäin 7 vuorokautta, minkä jälkeen seuraa 21 vuorokauden lepojako (28 vuorokauden hoitajakso) mediaanin ollessa 9 jaksoa (vaihteluväli = 1–39) ja keskimäärin 10,2 jaksoa. Hoitoaikomusryhmässä (*Intent to Treat, ITT*) iän mediaani oli 69 vuotta (vaihteluväli 38–88 vuotta).

358 potilaalla (179 atsasitidiini ja 179 CCR) suoritetussa ITT-analyysissä atsasitidiinihoitoon liittyi 24,46 kuukauden eloonjäämisajan mediaani verrattuna 15,02 kuukauteen CCR-hoitoa saavilla potilailla, mikä tarkoittaa 9,4 kuukauden eroa (ositettu log-rank p-arvo 0,0001). Hoitovaikutuksen vaarasuhde (HR) oli 0,58 (95 % CI: 0,43–0,77). Kahden vuoden eloonjäämisluvut olivat 50,8 % atsasitidiiniä saavilla potilailla verrattuna 26,2 % CCR-hoitoa saavilla potilailla (p < 0,0001).



LYHENTEET: AZA = azacitidine (atsasitidiini); CCR = conventional care regimens (tavanomaiset hoito-ohjelmat); CI = confidence interval (luottamusväli); HR = hazard ratio (vaarasuhde)

Atsasitidiinin hyödyt eloonjäämiselle olivat yhdenmukaiset kontrolliryhmässä käytetyistä CCR-hoidon vaihtoehdoista (pelkkä BSC, pieni sytarabiiniannos ja BSC tai tavanomainen induktiokemoterapia ja BSC) huolimatta.

Kun IPSS:n sytogeneettisiä alaryhmiä analysoitiin, kaikissa ryhmissä todettiin samanlaisia eloonjäämisajan mediaania koskevia löydöksiä (hyvä, keskisuuri, huono sytogenetiikka, mukaan lukien monosomia 7).

Ikäryhmien analyysissä todettiin eloonjäämisajan mediaanin kohoaminen kaikissa ryhmissä (< 65 vuotta, ≥ 65 vuotta ja ≥ 75 vuotta).

Atsasitidiinihoitoon liitetty ajan mediaani kuolemaan tai AML:ksi muuttumiseen saakka oli 13,0 kuukautta verrattuna 7,6 kuukauteen CCR-hoitoa saavilla potilailla, mikä tarkoittaa 5,4 kuukauden parannusta ositetun log-rank p-arvon ollessa 0,0025.

Atsatiidiinihoitoon liittyi myös sytopenioiden ja niihin liittyvien oireiden väheneminen. Atsatiidiinihoito johti pienempään punasolu- ja trombosyyttisiirtojen tarpeeseen. Lähtötasolla punasolusiirroista riippuvaisista atsatiidiiniryhmän potilaista 45,0 % tuli punasolusiirroista riippumattomiksi hoitajakson aikana, verrattuna 11,4 %:iin yhdistettyjen CCR-ryhmien potilaista (tilastollisesti merkittävä [$p < 0,0001$] ero 33,6 % [95 % CI: 22,4–44,6]). Lähtötasolla punasolusiirroista riippuvaisilla ja sitten riippumattomiksi tulleilla potilailla punasolusiirroista riippumattomuuden keston mediaani oli 13 kuukautta atsatiidiiniryhmässä.

Vasteen arvioi tutkija tai riippumaton arviointitoimikunta (*Independent Review Committee, IRC*). Tutkijan määrittelemä kokonaisvaste (täydellinen remissio [CR] ja osittainen remissio [PR]) oli 29 % atsatiidiiniryhmässä ja 12 % yhdistetyssä CCR-ryhmässä ($p = 0,0001$). IRC:n määrittelemä kokonaisvaste (CR + PR) tutkimuksessa AZA PH GL 2003 CL 001 oli 7 % (12/179) atsatiidiiniryhmässä verrattuna 1 %:iin (2/179) yhdistetyssä CCR-ryhmässä ($p = 0,0113$). IRC:n ja tutkijan vastearvioinnin erot johtuivat *International Working Group (IWG)* -kriteereistä, joissa vaaditaan verisoluarvojen parantumista ja tämän parantumisen säilymistä vähintään 56 vuorokautta. Eloönjäämiselle aiheutuva hyöty osoitettiin myös potilailla, jotka eivät saavuttaneet täydellistä/osittaista vastetta atsatiidiinihoidon jälkeen. IRC:n määrittelemä hematologinen parannus (suuri tai pieni) saavutettiin 49 %:lla atsatiidiinia saaneista potilaista verrattuna 29 %:iin yhdistetyillä CCR:llä hoidetuista potilaista ($p < 0,0001$).

Potilailla, joilla oli yksi tai useampi sytogeneettinen poikkeavuus lähtötasolla, suuren sytogeneettisen vasteen osoittaneiden potilaiden prosenttiosuus oli samanlainen atsatiidiiniryhmässä ja yhdistetyssä CCR-ryhmässä. Pieni sytogeneettinen vaste oli tilastollisesti merkittävästi ($p = 0,0015$) korkeampi atsatiidiiniryhmässä (34 %) yhdistettyyn CCR-ryhmään verrattuna (10 %).

Vähintään 65-vuotiaat AML-potilaat, joilla on luuytimessä blasteja >30 %

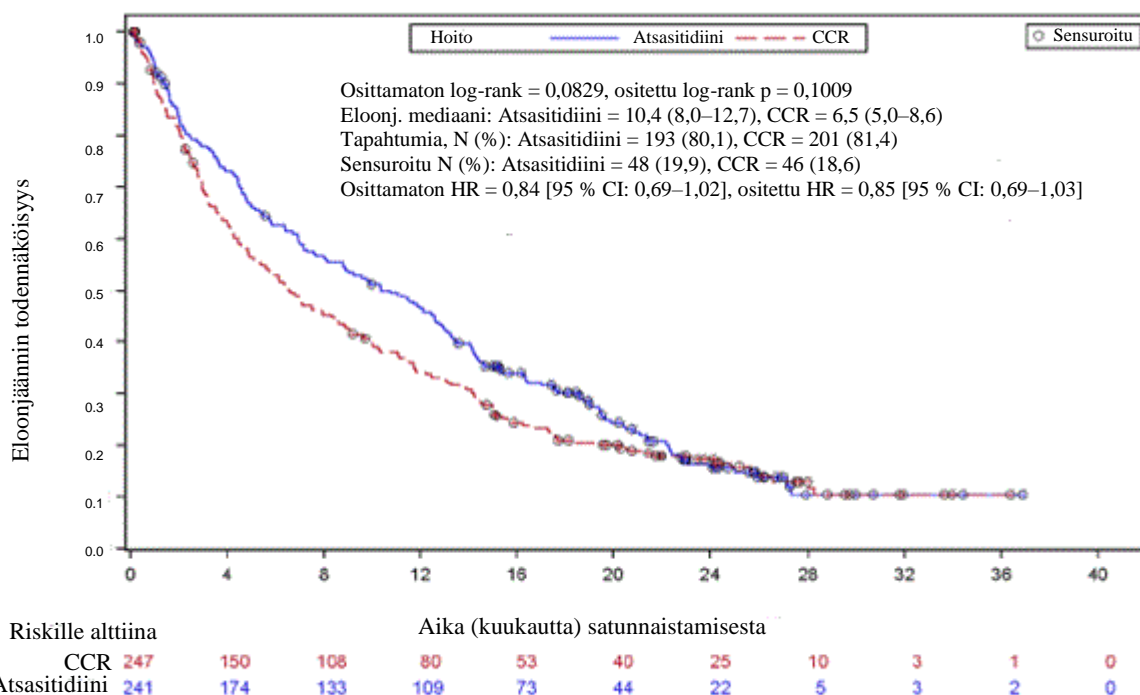
Seuraavassa esitetyt tulokset kuvaavat tutkimuksen AZA-AML-001 hoitoaikeen mukaista (*intent-to-treat, ITT*) potilasjoukkoa (ks. hyväksyty käyttöaihe kohdasta 4.1).

Atsatiidiinin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin vaiheen 3 kansainvälisessä, kontrolloidussa, avoimessa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa monikeskustutkimuksessa, johon osallistuneilla vähintään 65-vuotiailla potilailla oli äskettäin todettu *de novo*- tai sekundaarinen AML ja joilla oli luuytimessä blasteja > 30 % WHO:n luokituksen mukaan ja joille ei voitu tehdä hematopoeettisten kantasolujen siirtoa. Atsatiidiini + BSC-hoitoa ($n = 241$) verrattiin CCR-hoitoon. CCR-hoito koostui pelkästä BSC-hoidosta ($n = 45$), pienestä sytarabiiniannoksesta + BSC-hoidosta ($n = 158$) tai tavanomaisesta intensiivisestä kemoterapiasta, johon kuului sytarabiini ja antrasykliini + BSC-hoito ($n = 44$). Lääkärit olivat esivalinnee potilaansa yhteen kolmesta CCR-hoidosta ennen satunnaistamista. Potilaat saivat esivalittua hoitoa, ellei heitä satunnaistettu saamaan atsatiidiinia. Mukaanottokriteerien mukaan potilaiden ECOG-toimintakykyluokan oli oltava 0–2 ja sytogeneettisten poikkeavuuksien ennusteeltaan kohtalaisia tai huonoja. Tutkimuksen ensisijainen päätepiste oli eloonjäämisaika.

Atsatiidiini annettiin ihonalaisena annoksena 75 mg/m² päivittäin 7 vuorokauden ajan, mitä seurasi 21 vuorokauden tauko (28 vuorokauden hoitosykli). Sykliön lukumäärän mediaani oli 6 sykliä (vaihteluväli: 1–28). Pelkkää BSC-hoitoa saaneilla potilailla syklien lukumäärän mediaani oli 3 sykliä (vaihteluväli: 1–20), pientä sytarabiiniannosta saaneilla potilailla 4 sykliä (vaihteluväli: 1–25) ja tavanomaista intensiivistä kemoterapiaa saaneilla potilailla 2 sykliä (vaihteluväli: 1–3, induktiosykli + 1–2 vakautussykliä).

Lähtötason yksilölliset parametrit olivat verrannolliset atsatiidiini- ja CCR-hoitoryhmien välillä. Tutkittavien ikämediaani oli 75,0 vuotta (vaihteluväli: 64–91 vuotta), 75,2 % tutkittavista oli valkoihoisia ja 59,0 % oli miehiä. Lähtötasolla tutkittavien sairauksiksi luokiteltiin WHO:n luokituksen mukaan 60,7 %:lla muutoin määrittämätön AML; 32,4 %:lla AML, johon liittyi myelodysplastisia muutoksia; 4,1 %:lla aikaisempiin hoitoihin liittyvä AML ja 2,9 %:lla AML, johon liittyi toistuva geneettinen poikkeavuus.

488 potilaalla (241 atsasitidiini ja 247 CCR) suoritetussa ITT-analyysissä atsasitidiinihoitoon liittyi 10,4 kuukauden eloonjäämisajan mediaani verrattuna 6,5 kuukauteen CCR-hoitoa saaneilla potilailla: ero oli 3,8 kuukautta (ositetun log-rank-testin p-arvo 0,1009 [kaksisuuntainen]). Hoitovaikutuksen vaarasuhde oli 0,85 (95 % CI: 0,69–1,03). Yhden vuoden eloonjäämisluku oli 46,5 % atsasitidiinia saaneilla potilailla ja 34,3 % CCR-hoitoa saaneilla potilailla.



Atsasiidiini- ja CCR-hoitojen välinen vaarasuhde, joka laskettiin etukäteen määriteltyjen lähtötason ennustetekijöiden mukaan korjatulla Coxin suhteellisen vaaran mallilla, oli 0,80 (95 % CI = 0,66, 0,99; p = 0,0355).

Vaikka tutkimuksella ei ollut voimaa osoittaa tilastollisesti merkitsevää eroa, kun atsasitidiinia verrattiin ennalta valittuihin CCR-hoitoryhmiin, atsasitidiinihoitoa saaneiden potilaiden elinaika oli pidempi verrattuna CCR-hoitovaihtoehtoja eli pelkkää BSC-hoitoa tai pienen sytarabiiniannoksen ja BSC-hoidon yhdistelmää saaneisiin potilaisiin, ja oli samankaltainen verrattaessa tavanomaiseen intensiiviseen kemoterapiaan + BSC-hoitoon.

Atsasiidiinia suosiva trendi eloonjäännin suhteen oli nähtävissä kaikissa ennalta määritetyissä alaryhmissä (ikä [< 75 vuotta ja ≥ 75 vuotta], sukupuoli, rotu, ECOG-toimintakykyluokka [0 tai 1 ja 2], lähtötason sytogeneettisten poikkeavuuksien ennuste (kohtalainen ja huono), maantieteellinen alue, AML:n WHO-luokitus [mukaan lukien AML, johon liittyy myelodysplastisia muutoksia], lähtötason valkosolumäärä [$\leq 5 \times 10^9/l$ ja $> 5 \times 10^9/l$], luuytimen blastien lähtötaso [≤ 50 % ja > 50 %] sekä anamneesissa MDS). Muutamissa ennalta määritetyissä alaryhmissä eloonjäännin vaarasuhde saavutti tilastollisen merkitsevyyden, mikä koski myös potilaita, joilla oli epäsuotuisa sytogeneettinen riski, AML-potilaita, joilla oli myelodysplastisia muutoksia, alle 75-vuotiaita potilaita, naispotilaita ja valkoihoisia potilaita.

Hematologiset ja sytogeneettiset vasteet olivat samankaltaisia sekä tutkijan että IRC:n arvioimina. IRC:n määrittelemä kokonaisvasteprosentti (täydellinen remissio [CR] + täydellinen remissio ilman verisolujen määrän täydellistä palautumista [CRi]) oli 27,8 % atsasitidiiniryhmässä ja 25,1 % yhdistetyssä CCR-ryhmässä (p = 0,5384). CR- tai CRi-vasteen saavuttaneiden potilaiden remission keston mediaani oli 10,4 kuukautta (95 % CI: 7,2–15,2) atsasitidiiniryhmässä ja 12,3 kuukautta (95 % CI: 9,0–17,0) yhdistetyssä CCR-ryhmässä. Atsasiidiinin hyöty eloonjäämiselle CCR-hoitoon verrattuna osoitettiin myös potilailla, jotka eivät saavuttaneet täydellistä vastetta.

Atsatiidiinihoito paransi veriarvoja ja vähensi punasolu- ja trombosyyttisiirtojen tarvetta. Potilaan katsottiin olevan riippuvainen punasolu- tai trombosyyttisiirroista lähtötasolla, jos hänelle oli tehty tai tehtiin yksi tai useampi punasolu- tai trombosyyttisiirto satunnaistamista edeltävien tai sen jälkeisten 56 vuorokauden (8 viikon) aikana. Potilaan katsottiin olevan riippumaton punasolu- tai trombosyyttisiirroista hoitojakson aikana, jos hänelle ei tehty punasolu- eikä trombosyyttisiirtoja 56 peräkkäiseen vuorokauteen raportointijakson aikana.

Lähtötasolla punasolusiirroista riippuvaisista atsatiidiiniryhmän potilaista 38,5 % (95 % CI: 31,1–46,2) tuli punasolusiirroista riippumattomiksi hoitojakson aikana verrattuna 27,6 %:iin (95 % CI: 20,9–35,1) yhdistettyjen CCR-ryhmien potilaista. Lähtötasolla punasolusiirroista riippuvaisilla ja sitten riippumattomiksi tulleilla potilailla punasolusiirroista riippumattomuuden keston mediaani oli 13,9 kuukautta atsatiidiiniryhmässä. CCR-ryhmässä riippumattomuutta ei saavutettu.

Lähtötasolla trombosyyttisiirroista riippuvaisista atsatiidiiniryhmän potilaista 40,6 % (95 % CI: 30,9–50,8) tuli trombosyyttisiirroista riippumattomiksi hoitojakson aikana verrattuna 29,3 %:iin (95 % CI: 19,7–40,4) yhdistettyjen CCR-ryhmien potilaista. Lähtötasolla trombosyyttisiirroista riippuvaisilla ja sitten riippumattomiksi tulleilla potilailla trombosyyttisiirroista riippumattomuuden keston mediaani oli 10,8 kuukautta atsatiidiiniryhmässä ja 19,2 kuukautta CCR-ryhmässä.

Terveyteen liittyvää elämänlaatua (*Health-Related Quality of Life, HRQoL*) arvioitiin EORTC QLQ-C30 -kyselylomakkeella (*European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire*). HRQoL-tiedot pystyttiin analysoimaan vain osalla koko tutkimusjoukosta. Analyysin rajoituksista huolimatta saatavilla olevat tiedot viittaavat siihen, ettei potilaiden elämänlaatu heikkene merkityksellisesti atsatiidiinihoidon aikana.

Pediatriset potilaat

Tutkimus AZA-JMML-001 oli vaiheen 2 kansainvälinen avoin monikeskustutkimus, jossa arvioitiin HSCT:tä edeltävän atsatiidiinihoidon farmakokinetiikkaa, farmakodynamiikkaa, turvallisuutta ja aktiivisuutta pediatriassa potilailla, joilla oli vasta diagnosoitu, pitkälle edennyt MDS tai JMML. Kliinisen tutkimuksen ensisijainen tavoite oli arvioida atsatiidiinin vaikutusta vasteeseen 3. hoitojakson päivänä 28.

Potilaita (MDS n = 10; JMML n = 18; ikä: 3 kk – 15 v.; miehiä 71%) hoidettiin laskimoon annettavalla atsatiidiinilla, 75 mg/m², 28-päiväisen hoitojakson päivinä 1–7 vähintään kolmen hoitojakson ja korkeintaan kuuden hoitojakson ajan.

Kymmenennen MDS-potilaan jälkeen MDS-tutkimushaaraan ei otettu enempää potilaita hoidon tehottomuudesta johtuen: näillä 10 potilaalla ei havaittu varmistettua hoitovastetta.

JMML-tutkimushaaraan otettiin 18 potilasta (13 potilaalla *PTPN11*-, 3 potilaalla *NRAS*-, 1 potilaalla *KRAS*-somaattinen mutaatio; yhdellä potilaalla kliinisesti diagnosoitu tyypin 1 neurofibromatoosi [*NF-1*]). Potilaista 16 sai hoitoa 3 hoitojakson ajan, ja 5:tä heistä hoidettiin 6 hoitojakson ajan. Yhteensä 11 JMML-potilaalla havaittiin kliininen vaste kolmannen hoitojakson 28. päivän kohdalla; näistä yhdeksällä (50%) oli varmistettu kliininen vaste (kolmella tutkittavalla oli cCR ja kuudella cPR). Koko atsatiidiinihoitoa saaneessa JMML-potilasryhmässä seitsemällä potilaalla (43,8%) havaittiin pitkäkestoinen trombosyyttivaste (määrä $\geq 100 \times 10^9/l$), ja seitsemän potilaasta (43,8%) tarvitsi HSCT-hoidon yhteydessä transfuusioita. Potilaista 17/18 eteni HSCT-hoitoon.

Tutkimusasetelmasta johtuen (pieni potilasmäärä ja useita harhaanjohtavia tekijöitä) tämän tutkimuksen pohjalta ei voida päätellä, parantaako ennen HSCT-hoitoa annettu atsatiidiinihoito JMML-potilaiden eloonjääntä.

Tutkimus AZA-AML-004 oli vaiheen 2 avoin monikeskustutkimus, jossa arvioitiin atsatiidiinihoidon turvallisuutta, farmakodynamiikkaa ja tehoa lapsilla ja nuorilla aikuisilla, joilla oli todettu AML:n molekulaarinen relapsi CR1:n jälkeen, verrattuna potilaisiin, jotka eivät saaneet syöpähoitoa.

Seitsemän potilasta (iän mediaani 6,7 vuotta [vaihteluväli 2–12 vuotta]; poikia 71,4 %) sai hoitoa laskimoon annettavalla atsasitidiinilla 100 mg/m² päivässä 28-päiväisen hoitajakson päivinä 1–7 korkeintaan kolmen hoitajakson ajan.

Viidelle potilaalle tehtiin minimaalisen jäännöstaudin (MRD) arviointi päivänä 84. Neljä potilasta saavutti joko molekulaarisen vakiintumisen (n = 3) tai molekulaarisen paranemisen (n = 1), ja yhdellä potilaalla todettiin kliininen relapsi. Kuudelle atsasitidiinihoitoa saaneelle potilaalle seitsemästä (90 % [95 % CI = 0,4; 1,0] tehtiin hematopoeettisten kantasolujen siirto (HSCT).

Pienen otoskoon takia atsasitidiinin tehoa pediatrien potilaiden AML:n hoidossa ei voida varmistaa. Turvallisuustiedot: ks. kohta 4.8.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Atsasitidiini imeytyi ihon alle annettujen kerta-annosten 75 mg/m² jälkeen nopeasti ja sen huippupitoisuus plasmassa 750 ± 403 ng/ml saavutettiin 0,5 tuntia annon jälkeen (ensimmäinen näytteenottoaika). Atsasitidiinin absoluuttinen hyötyosuus (kerta-annosten 75 g/m²) ihon alle annon jälkeen suhteessa laskimoon antoon oli noin 89 % käyrän alaiseen pinta-alaan (AUC) perustuen.

Ihon alle annetun atsasitidiinin käyrän alainen pinta-ala ja huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) olivat annosvälillä 25–100 mg/m² suunnilleen verrannollisia.

Jakautuminen

Laskimoon annon jälkeen keskimääräinen jakautumistilavuus oli 76 ± 26 l ja systeeminen puhdistuma oli 147 ± 47 l/h.

Biotransformaatio

In vitro -tietoihin perustuen atsasitidiinin metabolia ei vaikuta välittyvän sytokromi P450 -isoentsyymien (CYP:t), UDP-glukuronyylitransferaasien (UGT:t), sulfotransferaasien (SULT:t) ja glutationitransferaasien (GST:t) kautta.

Atsasitidiini läpikäy spontaanin hydrolyysin ja sytidiinideaminaasin välittämän deaminaation. Ihmisen maksan S9-fraktioissa metaboliittien muodostuminen oli NADPH:sta riippumatonta, mikä viittaa siihen, ettei atsasitidiinin metabolia ole sytokromi P450:n isoentsyymien välittämää. *In vitro* -tutkimus, jossa atsasitidiinia tutkittiin viljeltyjen ihmisen hepatosyyttien kanssa, osoitti, että 1,0 µM–100 µM:n pitoisuuksissa (ts. noin 30-kertaisesti suuremmissa kuin kliinisesti saavutettavissa pitoisuuksissa) atsasitidiini ei indusoi CYP 1A2:ta, 2C19:ää tai 3A4:ää tai 3A5:ttä. Tutkimuksissa, joissa arvioitiin erilaisten P450:n isoentsyymien (CYP) (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4) inhiboitumista, atsasitidiini aina 100 µM:iin saakka ei kehittänyt inhibitiota. Sen vuoksi on epätodennäköistä, että atsasitidiini indusoi tai estäisi CYP-entsyymiä kliinisesti saavutettavissa plasmapitoisuuksissa.

Eliminaatio

Atsasitidiini erittyi nopeasti plasmasta keskimääräisen eliminaation puoliintumisajan (t_{1/2}) ollessa 41 ± 8 minuuttia ihon alle annettuna. Atsasitidiinin annostelu 75 mg/m² ihon alle kerran vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan ei aiheuta kertymää. Atsasitidiini ja/tai sen metaboliitit eliminoituvat pääasiassa erittymällä virtsaan. Kun ¹⁴C-atsasitidiinia annettiin laskimoon ja ihon alle, annetusta radioaktiivisuudesta mitattiin virtsassa vastaavasti 85 ja 50 % ja ulosteessa < 1 %.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminnan (ks. kohta 4.2), sukupuolen, iän tai rodun vaikutuksia atsasitidiinin farmakokinetiikkaan ei ole virallisesti tutkittu.

Pediatriset potilaat

Tutkimuksessa AZA-JMML-001 suoritettiin farmakokineettinen analyysi 10:lle MDS- ja 18:lle JMML-potilaalle ensimmäisen hoitajakson 7. päivänä (ks. kohta 5.1). MDS-potilaiden iän mediaani (vaihteluväli) oli 13,3 (1,9–15) vuotta ja JMML-potilailta 2,1 (0,2–6,9) vuotta.

Kun atsasitidiinia annettiin laskimoon 75 mg/m^2 , se saavutti C_{max} :n $0,083$ tunnissa sekä MDS- että JMML-ryhmässä. C_{max} :n geometrinen keskiarvo oli $1797,5 \text{ ng/ml}$ (MDS-potilaat) ja $1066,3 \text{ ng/ml}$ (JMML-potilaat), ja $AUC_{0-\infty}$:n geometrinen keskiarvo oli $606,9 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ (MDS-potilaat) ja $240,2 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ (JMML-potilaat). Jakautumistilavuuden geometrinen keskiarvo oli MDS-tutkittavilla $103,9 \text{ l}$ ja JMML-tutkittavilla $61,1 \text{ l}$. Vaikutti siltä, että kokonaisplasma-altistus atsasitidiinille olisi ollut MDS-tutkittavilla suurempi; sekä AUC- että C_{max} -arvoissa havaittiin kuitenkin kohtalaista tai suurta vaihtelua.

Puoliintumisajan, $t_{1/2}$ geometriset keskiarvot olivat $0,4$ tuntia (MDS) ja $0,3$ tuntia (JMML), ja puhdistumat $166,4 \text{ l/h}$ (MDS) ja $148,3 \text{ l/h}$ (JMML).

Tutkimuksen AZA-JMML-001 farmakokineettiset tutkimustiedot koottiin yhteen ja niitä verrattiin tutkimuksen AZA-2002-BA-002 kuuteen MDS-aikuispotilaaseen, joille annettiin 75 mg/m^2 atsasitidiinia laskimoon. Laskimoon annetun atsasitidiinin keskimääräiset C_{max} ja AUC_{0-t} olivat samankaltaiset aikuispotilaiden ja pediatrien potilaiden välillä (C_{max} : 2750 ng/ml vrt. 2841 ng/ml ; AUC_{0-t} : $1025 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ vrt. $882,1 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$).

Tutkimuksessa AZA-AML-004 suoritettiin farmakokineettinen analyysi kuudelle niistä seitsemästä pediatriesta potilaasta, joilta annoksen jälkeinen farmakokineettinen pitoisuus saatiin mitattua vähintään kerran (ks. kohta 5.1). AML-potilaiden iän mediaani (vaihteluväli) oli $6,7$ (2–12) vuotta.

Kun atsasitidiinia annettiin useita 100 mg/m^2 annoksia, C_{max} :n geometrinen keskiarvo oli 1557 ng/ml ja $AUC_{0-\text{tau}}$:n geometrinen keskiarvo oli $899,6 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ ensimmäisen hoitajakson seitsemäntenä päivänä. Tutkittavien välinen vaihtelu oli suurta (CV% $201,6 \%$ ja vastaavasti $87,8 \%$). Atsasitidiinin C_{max} saavutettiin nopeasti mediaaniajassa $0,090$ tuntia laskimoon annon jälkeen, ja pitoisuuksien pienenemisen geometrinen keskiarvo $t_{1/2}$ oli $0,380$ tuntia. Puhdistuman ja jakautumistilavuuden geometriset keskiarvot olivat $127,2 \text{ l/h}$ ja vastaavasti $70,2 \text{ l/h}$.

Farmakokineettinen (atsasitidiinin) altistus lapsilla, joilla todettiin AML:n molekulaarinen relapsi CR1:n jälkeen, oli verrattavissa kymmenestä MDS-lapsipotilaasta ja 18:sta JMML-lapsipotilaasta saatuihin yhdistettyihin altistustietoihin ja myös aikuisten MDS-potilaiden atsasitidiinialtistukseen.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnalla ei ole merkittävää vaikutusta atsasitidiinin farmakokineettiseen altistukseen ihon alle annettujen kerta-annosten ja toistuvien annosten jälkeen. Ihon alle annetun 75 mg/m^2 :n kerta-annoksen jälkeen keskimääräiset altistumisarvot (AUC ja C_{max}) suurensivat lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla $11\text{--}21 \%$, kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla $15\text{--}27 \%$ ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla $41\text{--}66 \%$ verrattuna tutkittaviin, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Altistuminen oli kuitenkin samalla yleisellä altistumisen vaihteluvälillä, joka oli havaittu niillä tutkittavilla, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Atsasitidiinia voidaan antaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille aloitusannosta muuttamatta edellyttäen, että näitä potilaita seurataan toksisuuden havaitsemiseksi, sillä atsasitidiini ja/tai sen metaboliitit erittyvät pääasiassa munuaisten kautta.

Farmakogenomiikka

Tunnetun sytidiinideaminaasin polymorfismin vaikutusta atsasitidiinin metaboliaan ei ole tutkittu virallisesti.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Atsasitidiini indusoi sekä geenimutaatioita että kromosomipoikkeavuuksia bakteeri- ja nisäkäslajien solujärjestelmissä *in vitro*. Atsasitidiinin mahdollista karsinogeenisuutta arvioitiin hiirillä ja rotilla. Atsasitidiini indusoi hematopoeettisen järjestelmän kasvaimia naarashiirissä, kun sitä annettiin

vatsakalvonsisäisesti 3 kertaa viikossa 52 viikon ajan. 50 viikkoa vatsakalvonsisäisesti atsasitidiinia saaneilla hiirillä todettiin lymforetikulaarisen järjestelmän, keuhkojen, rintarauhasen ja ihon kasvainten esiintyvyyden lisääntyneen. Rotilla suoritettussa tuumorigeenisuutta koskevassa kokeessa havaittiin kiveskasvainten esiintyvyyden lisääntyneen.

Hiirillä suoritetuissa varhaisen vaiheen sikiötöksisuutta koskevissa kokeissa todettu kohtukuolemien (lisääntynyt imeytyminen) esiintyvyys oli 44 % organogeneesin aikana annetun yksittäisen vatsakalvonsisäisen atsasitidiinipistoksen jälkeen. Aivojen kehitysvaurioita on todettu hiirillä, joille annettiin atsasitidiinia kovan suulaen sulkeutumisen aikana tai ennen sitä. Rotilla atsasitidiini ei aiheuttanut haittavaikutuksia annettaessa ennen implantaatiota, mutta se oli selvästi embryotoksinen annettaessa organogeneesin aikana. Organogeneesin aikaisia sikiövaurioita rotilla olivat: keskushermoston anomaliat (eksenkefalia/enkefaloseele), raajojen anomaliat (mikromelia, kumpurajalka, syndaktylia, oligodaktylia) ja muut (mikroftalmia, mikrognatia, vatsahalkio, ödeema ja kylkiluiden epämuodostumat).

Atsasitidiinin anto uroshiirille ennen parittelua naarashiirien kanssa, jotka eivät saaneet atsasitidiinia, johti heikentyneeseen hedelmällisyyteen ja keskenmenoon tai jälkeläisten menetykseen hedelmöitystä seuraavassa embryonaalisessa ja syntymän jälkeisessä kehityksessä. Atsasitidiinin antamisesta urosrotille seurasi kivesten ja lisäkivesten painon pieneneminen, siittiöiden määrän väheneminen, raskauksien väheneminen, epämuodostuneiden alkoiden lisääntyminen ja alkio menetysten lisääntyminen paritelluilla naarailta (ks. kohta 4.4).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E421)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamaton kuiva-ainetta sisältävä injektio pullo

3 vuotta

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen

Kun Azacitidine Accord on saatettu käyttökuntoon käyttämällä injektioneesteisiin käytettävää vettä, jota ei ole säilytetty kylmässä, käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen on osoitettu säilyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 25 °C:n lämpötilassa 60 minuuttia ja 2 °C – 8 °C:n lämpötilassa 8 tuntia.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen kesto aikaa voidaan pidentää sekoittamalla se kylmässä (2 °C – 8 °C:ssa) säilytettynä injektioneesteisiin käytettävään veteen. Kun Azacitidine Accord on saatettu käyttökuntoon käyttämällä kylmässä (2 °C – 8 °C:ssa) säilytettyä injektioneesteisiin käytettävää vettä, käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen on osoitettu säilyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 2 °C – 8 °C:n lämpötilassa 22 tuntia.

Mikrobiologiselta kannalta käyttökuntoon saatettu valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytön aikaiset säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, ja ne eivät saa ylittää 8 tuntia 2 °C – 8 °C:n lämpötilassa kun lääkevalmiste on saatettu käyttökuntoon käyttämällä injektioneesteisiin käytettävää vettä, jota ei ole säilytetty kylmässä, eivätkä ne saa ylittää 22 tuntia kun lääkevalmiste on saatettu käyttökuntoon käyttämällä kylmässä (2 °C – 8 °C:ssa) säilytettynä injektioneesteisiin käytettävää vettä.

6.4 Säilytys

Avaamattomat injektiopullot

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatettu suspensio

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Väritön tyyppin I lasi-injektiopullo, joka on suljettu butyylikumitulpalla ja muovipainikkeella varustetulla alumiinikorkilla ja joka sisältää 100 mg tai 150 mg atsasitidiinia.

Pakkauskoot:

Yksi injektiopullo sisältäen 100 mg atsasitidiinia.

Yksi injektiopullo sisältäen 150 mg atsasitidiinia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Turvallista käsittelyä koskevat suositukset

Azacidine Accord on sytotoksinen lääkevalmiste, ja muiden mahdollisesti toksisten aineiden tavoin atsasitidiinisuspensioiden käsittelyssä ja valmistelussa on toimittava varoen. Syöpälääkkeiden asianmukaista käsittelyä ja hävittämistä koskevia toimenpiteitä on noudatettava.

Jos käyttökuntoon saatettu atsasitidiini joutuu kosketukseen ihon kanssa, pese välittömästi ja perusteellisesti vedellä ja saippualla. Jos se pääsee kosketukseen limakalvojen kanssa, huuhtelee huolellisesti vedellä.

Ohje käyttökuntoon saattamista varten

Azacidine Accord tulee saattaa käyttökuntoon sekoittamalla se injektionesteisiin käytettävään veteen. Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen kestoaikaa voidaan pidentää sekoittamalla se kylmässä (2 °C – 8 °C:ssa) säilytettyyn injektionesteisiin käytettävään veteen. Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytystä koskevat yksityiskohdat on esitetty alla:

1. Ota esille seuraavat tarvikkeet:
atsasitidiinia sisältävä(t) injektiopullo(t); injektionesteisiin käytettävää vettä sisältävä(t) injektiopullo(t); epästeriilit kirurgiset käsineet; alkoholiin kostutetut puhdistuslaput; 5 ml injektioruisku(t) neuloineen.
2. Vedä ruiskuun asianmukainen määrä injektionesteisiin käytettävää vettä varmistaen, että tyhjennät ruiskuun jääneen ilman.

Injektiopullon sisältö	Injektionesteisiin käytettävän veden määrä	Lopullinen pitoisuus
100 mg	4 ml	25 mg/ml
150 mg	6 ml	25 mg/ml

3. Työnnä injektionesteisiin käytettävää vettä sisältävän ruiskun neula atsasitidiinia sisältävän injektiopullon kumisen yläosan läpi, ja ruiskuta injektionesteisiin käytettävä vesi injektiopulloon.
4. Kun olet poistanut ruiskun ja neulan, ravista injektiopulloa voimakkaasti, kunnes suspensio on tasainen ja samea. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi ml suspensiota sisältää 25 mg atsasitidiinia (100 mg/4 ml tai 150 mg/6 ml). Käyttökuntoon saatettu valmiste on homogeeninen samea suspensio, jossa ei ole agglomeraatteja. Suspensio tulee hävittää, jos se sisältää isoja hiukkasia tai agglomeraatteja. Älä suodata suspensiota käyttökuntoon saattamisen jälkeen, sillä

se saattaa poistaa vaikuttavan aineen. Ota huomioon, että suodattimia on joissain sovittimissa, neuloissa ja suljetuissa järjestelmissä. Tällaisia järjestelmiä ei tule käyttää lääkevalmisteen annosteluun käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

5. Puhdista kuminen yläosa ja aseta uusi ruisku neulan kanssa paikalleen injektiopulloon. Käännä injektiopullo ylösalaisin varmistaen, että neulan kärki on nestetason alapuolella. Vedä sitten asianmukaiseen annokseen vaadittu määrä lääkevalmistetta vetämällä mäntää taaksepäin varmistaen, että tyhjennät ruiskuun jääneen ilman. Vedä ruisku neulan kanssa pois injektiopullosta ja hävitä neula.
6. Kiinnitä puhdas ihonalaiseen injektioon tarkoitettu neula (suositellaan 25 gaugea) tiukasti ruiskuun. Neulaa ei saa täyttää ennen injektiota paikallisten pistoskohdan reaktioiden esiintymisen vähentämiseksi.
7. Jos annokseen tarvitaan enemmän kuin 1 injektiopullo, toista kaikki edellä mainitut toimenpiteet suspension valmistelussa. Kun annokseen suuruus on enemmän kuin 1 injektiopullo, annos tulee jakaa tasan, esim. annos 150 mg = 6 ml, 2 ruiskua, joissa kummassakin on 3 ml. Neulaan ja injektiopulloon retentoitumisen takia kaiken lääkeaineen vetäminen injektiopullosta ei välttämättä onnistu.
8. Annosteluruiskun sisällön tulee antaa suspensioitua uudelleen välittömästi ennen antoa. Käyttökuntoon saatettua suspensiota sisältävän ruiskun tulee antaa lämmitä tasaisesti enintään 30 minuutin ajan ennen antoa, jotta se saavuttaa noin 20 °C – 25 °C:n lämpötilan. Jos aikaa kuluu enemmän kuin 30 minuuttia, suspensio tulee hävittää asianmukaisesti ja uusi annos on valmisteltava. Suspensio sisältö uudelleen pyörittämällä ruiskua voimakkaasti kämmenten välissä, kunnes suspensio on tasainen ja sama. Suspensio tulee hävittää, jos se sisältää isoja hiukkasia tai agglomeraatteja.

Käyttökuntoon saatetun valmisteen säilytys

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

Yksilöllisen annoksen laskeminen

Kokonaisannos kehon pinta-alan (*body surface area*, BSA) mukaan voidaan laskea seuraavalla tavalla:

$$\text{Kokonaisannos (mg)} = \text{Annos (mg/m}^2\text{)} \times \text{BSA (m}^2\text{)}$$

Seuraava taulukko on vain esimerkki siitä, miten yksilölliset atsasitidiiniannokset lasketaan keskimääräiseen BSA-arvoon 1,8 m² perustuen.

<u>Annos mg/m²</u> <u>(% suositellusta</u> <u>aloitusannoksesta)</u>	<u>BSA-arvoon</u> <u>1,8 m² perustuva</u> <u>kokonaisannos</u>	<u>Tarvittavien injektiopullojen</u> <u>määrä</u>		<u>Tarvittavan</u> <u>käyttökuntoon</u> <u>saatetun suspension</u> <u>kokonaistilavuus</u>
		100 mg injektiopullo	150 mg injektiopullo	
75 mg/m ² (100 %)	135 mg	2 injektiopulloa	1 injektiopullo	5,4 ml
37,5 mg/m ² (50 %)	67,5 mg	1 injektiopullo	1 injektiopullo	2,7 ml
25 mg/m ² (33 %)	45 mg	1 injektiopullo	1 injektiopullo	1,8 ml

Antotapa

Käyttökuntoon saatettu Azacitidine Accord tulee pistää ihon alle (työnnä neula 45–90°:n kulmassa) 25 gaugen neulaa käyttämällä käsivarren yläosaan, reiteen tai vatsaan.

Yli 4 ml:n annokset tulee pistää kahteen eri kohtaan.

Pistoskohtia tulee vaihdella. Uudet pistokset tulee antaa vähintään 2,5 cm etäisyydelle aiemmasta pistoskohdasta eikä koskaan alueelle, joka on arka, mustelmainen, punainen tai kovettunut.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona, Espanja

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/19/1413/001
EU/1/19/1413/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Ensimmäisen myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13. helmikuuta 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.
ul. Lutomierska 50,
95-200, Pabianice,
Puola

Laboratori Fundació Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind.
Zona Franca, Barcelona, 08040,
Espanja

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Alankomaat

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELITYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Azacidine Accord 25 mg/ml injektiokuiva-aine, suspensiota varten
atsasitidiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 100 mg atsasitidiinia. Kun valmiste on saatettu käyttöön, yksi ml suspensiota sisältää 25 mg atsasitidiinia.

Yksi injektiopullo sisältää 150 mg atsasitidiinia. Kun valmiste on saatettu käyttöön, yksi ml suspensiota sisältää 25 mg atsasitidiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös mannitolia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine, suspensiota varten.

100 mg

150 mg

1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Valmiste on kertakäyttöinen. Ravista suspensio voimakkaasti ennen antoa.

Ihon alle.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytostaatti

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona, Espanja

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1413/001
EU/1/19/1413/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON MYYNTIPÄÄLLYSMERKINTÄ**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Azacidine Accord 25 mg/ml injektiokuiva-aine, suspensiota varten
atsasitidiini
Ihon alle (s.c.)

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

100 mg
150 mg

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Azacitidine Accord 25 mg/ml injektiokuiva-aine, suspensiota varten atsasitidiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Azacitidine Accord on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Azacitidine Accord -valmistetta
3. Miten Azacitidine Accord -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Azacitidine Accord -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Azacitidine Accord on ja mihin sitä käytetään

Mitä Azacitidine Accord on

Azacitidine Accord on syöpälääke, joka kuuluu lääkeryhmään nimeltään antimetaboliitit. Azacitidine Accord sisältää vaikuttavana aineena atsasitidiinia.

Mihin Azacitidine Accord -valmistetta käytetään

Azacitidine Accord -valmistetta käytetään aikuisille, joille ei voi tehdä kantasolusiirtoa hoidettaessa:

- korkeampiriskisiä myelodysplastisia oireyhtymiä (*myelodysplastic syndromes*, MDS)
- kroonista myelomonosyyttileukemiaa (KMML).
- akuuttia myelooista leukemiaa (AML).

Nämä ovat luuytimeen vaikuttavia sairauksia, jotka voivat vaikeuttaa verisolujen normaalia tuotantoa.

Miten Azacitidine Accord vaikuttaa

Azacitidine Accord vaikuttaa estämällä syöpäsolujen kasvua. Atsasitidiini liittyy soluissa olevaan perintöaineeseen (geneettiseen ainekseen eli ribonukleiinihappoon, RNA:han, ja deoksiribonukleiinihappoon, DNA:han). Sen oletetaan vaikuttavan muuttamalla tapaa, jolla solut käynnistävät ja lopettavat perintötekijöiden (geenien) toiminnan, sekä häiritsemällä uuden RNA:n ja DNA:n tuottamista. Näiden toimintojen oletetaan korjaavan ne nuorten verisolujen kypsymiseen ja kasvuun liittyvät ongelmat luuytimessä, joista myelodysplastiset sairaudet johtuvat, sekä tuhoavan leukemiaan liittyviä syöpäsoluja.

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa, jos sinulla on Azacitidine Accord -valmisteen vaikutusta koskevia kysymyksiä tai jos haluat tietää, miksi tätä lääkettä on määrätty sinulle.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Azacitidine Accord -valmistetta

Älä käytä Azacitidine Accord -valmistetta

- jos olet allerginen atsasitidiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on edennyt maksasyöpä
- jos imetat.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Azacidine Accord -valmistetta

- jos sinulla on alentunut määrä verihiutaleita, puna- tai valkosoluja
- jos sinulla on munuaissairaus
- jos sinulla on maksasairaus
- jos sinulla on joskus ollut sydänsairaus tai sydänkohtaus tai jos sinulla on aiemmin ollut keuhkosairaus.

Azacidine Accord voi aiheuttaa vakavan immuunireaktion, jonka nimi on erilaistumisoireyhtymä (ks. kohta 4).

Verikoe

Sinulta otetaan verikokeita ennen Azacidine Accord -hoidon aloittamista ja jokaisen hoitojakson alussa. Siten tarkistetaan, että sinulla on riittävästi verisoluja ja että maksasi ja munuaisesi toimivat asianmukaisesti.

Lapset ja nuoret

Azacidine Accord -valmisteen käyttöä lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille ei suositella.

Muut lääkevalmisteet ja Azacidine Accord

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä. Tämä on tarpeen sen vuoksi, että Azacidine Accord saattaa vaikuttaa muiden lääkkeiden toimintaan. Myös muut lääkkeet saattavat vaikuttaa Azacidine Accord -valmisteen toimintaan.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Raskaus

Sinun ei tule käyttää Azacidine Accord -valmistetta raskauden aikana, sillä se saattaa vahingoittaa lasta.

Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä Azacidine Accord -hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan Azacidine Accord -hoidon jälkeen.

Kerro heti lääkärille, jos tulet raskaaksi hoidon aikana.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Imetys

Älä imetä, jos käytät Azacidine Accord -valmistetta. Ei tiedetä, erittyykö tämä lääke rintamaitoon.

Hedelmällisyys

Miesten ei tule siittää lasta saadessaan Azacidine Accord -hoitoa. Miesten on käytettävä tehokasta ehkäisyä Azacidine Accord -hoidon aikana ja 3 kuukauden ajan Azacidine Accord -hoidon lopettamisen jälkeen.

Keskustele lääkärin kanssa, jos haluat ottaa talteen siittiöitä ennen tätä hoitoa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja äläkä käytä mitään työvälineitä tai koneita, jos sinulla esiintyy haittavaikutuksia, esim. väsymystä.

3. Miten Azacidine Accord -valmistetta käytetään

Ennen kuin sinulle annetaan Azacidine Accord -valmistetta, lääkäri antaa sinulle myös pahoinvointia ja oksentelua ehkäisevää lääkettä jokaisen hoitojakson alussa.

- Suositeltu annos on 75 mg/m² kehon pinta-alasta. Lääkäri päättää lääkennoksesi yleiskuntosi, pituutesi ja painosi mukaan. Lääkäri seuraa sairautesi kulkua ja saattaa tarvittaessa muuttaa samaasi annosta.
- Azacitidine Accord -valmistetta annetaan joka päivä yhden viikon ajan, minkä jälkeen seuraa 3 viikon tauko. Tämä ”hoitajakso” toistetaan 4 viikon välein. Saat yleensä vähintään 6 hoitajaksoa.

Tämän lääkkeen antaa sinulle lääkäri tai sairaanhoitaja pistoksena ihon alle. Se voidaan antaa ihon alle reiteen, vatsaan tai käsivarren yläosaan.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro välittömästi lääkärille, jos huomaat jonkun seuraavista haittavaikutuksista:

- **Uneliaisuus, vapina, keltaisuus, vatsan turvotus ja alttius mustelmille.** Nämä saattavat olla maksan vajaatoiminnan oireita ja voivat olla hengenvaarallisia.
- **Säärien ja jalkojen turvotus, selkäkipu, virtsaamisen vähentyminen, janon lisääntyminen, nopea pulssi, huimaus ja pahoinvointi, oksentelu tai ruokahalun vähentyminen ja sekavuuden, levottomuuden tai väsymyksen tunne.** Nämä saattavat olla munuaisten vajaatoiminnan oireita ja voivat olla hengenvaarallisia.
- **Kuume.** Tämä saattaa johtua vähäisen valkosolumäärän aiheuttamasta infektiosta, joka voi olla hengenvaarallinen.
- **Rintakipu tai hengenahdistus, johon saattaa liittyä kuumetta.** Tämä saattaa johtua keuhkokuumeeksi kutsutusta keuhkotulehduksesta ja voi olla hengenvaarallinen.
- **Verenvuoto.** Kuten veri ulosteessa, joka johtuu verenvuodosta vatsassa tai suolistossa, tai päänsisäinen verenvuoto. Nämä oireet saattavat johtua siitä, että veressä on liian vähän verihiutaleita.
- **Hengitysvaikeudet, huulten turvotus, kutina tai ihottuma.** Nämä saattavat johtua allergisesta (yliherkkyys-)reaktiosta.

Muita haittavaikutuksia ovat:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä)

- Vähäinen punasolujen määrä (anemia). Saatat tuntea väsymystä ja olla kalpea.
- Vähäinen valkosolujen määrä. Tähän saattaa liittyä kuumetta. Saat myös herkemmin infektioita.
- Verihiutaleiden määrän väheneminen (trombosytopenia). Olet alttiimpi verenvuodolle ja mustelmille.
- Ummetus, ripuli, pahoinvointi, oksentelu.
- Keuhkokuume.
- Rintakipu, hengenahdistus.
- Väsymys.
- Pistoskohdan reaktio, mukaan lukien punoitus, kipu tai ihoreaktio.
- Ruokahaluttomuus.
- Nivelkivut.
- Mustelmat.
- Ihottuma.
- Punaiset tai purppurat täplät ihon alla.
- Vatsakipu.
- Kutina.
- Kuume.
- Nenä- ja kurkkukipu.

- Huimaus.
- Päänsärky.
- Unettomuus.
- Nenäverenvuoto.
- Lihaskivut.
- Voimattomuus.
- Painonlasku.
- Veren liian pieni kaliumpitoisuus.

Yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä)

- Kallonsisäinen verenvuoto.
- Bakteerien aiheuttama veri-infektio (verenmyrkytys). Tämä saattaa johtua veren vähäisestä valkosolumäärästä.
- Luuytimen vajaatoiminta. Tämä voi johtaa punasolujen, valkosolujen ja verihiutaleiden määrän vähenemiseen.
- Anemiatyyppi, jossa punasolujen, valkosolujen ja verihiutaleiden määrä vähenee.
- Virtsatieinfektio.
- Huulirakkuloita aiheuttava virusinfektio (herpes).
- Ienverenvuoto, verenvuoto vatsassa tai suolistossa, peräpukamien aiheuttama verenvuoto peräaukon alueella (pukamavuoto), silmäverenvuoto, verenpurkauma ihon alla tai ihoosi (hematooma).
- Verivirtsaisuus.
- Haavaumat suussa tai kielessä.
- Ihomuutokset pistoskohdassa. Tähän kuuluu turvotus, kovettuma, mustelma, verenpurkauma ihoon (hematooma), ihottuma, kutina ja ihon värin muutokset.
- Ihon punoitus.
- Ihotulehdus (selluliitti).
- Nenä- ja kurkkuihottelu tai kurkkukipu.
- Nenäkipu tai valuva nenä tai sivuontelokipu (sinuiitti).
- Korkea tai matala verenpaine (hypertensio tai hypotensio).
- Hengenahdistus liikkeessasi.
- Kurkun ja kurkunpään kipu.
- Ruoansulatushäiriöt.
- Letargia.
- Yleinen huonovointisuus.
- Ahdistuneisuus.
- Sekavuus.
- Hiustenlähtö.
- Munuaisten vajaatoiminta.
- Kuivuminen.
- Valkoinen peite kielessä, poskien sisäpinnoilla ja joskus kitaleissa, ikenissä ja kitarisoissa (suun sieninfektio).
- Pyörtyminen.
- Verenpaineen lasku seisossa (ortostaattinen hypotensio), joka aiheuttaa huimausta seisomaan tai istumaan noustessa.
- Uneliaisuus.
- Katetroinnista aiheutuva verenvuoto.
- Suolistosairaus, joka voi aiheuttaa kuumetta, oksentelua ja mahakipua (umpipussitulehdus).
- Keuhkopussin nestekertymä (pleuraeffuusio).
- Vilunväreet.
- Lihaskouristukset.
- Ihottuma, jossa esiintyy kutiavia paukamia (nokkosihottuma).
- Nesteen kertyminen sydämen ympärille (perikardiaalinen effuusio).

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta)

- Allerginen (yliherkkyys-)reaktio.
- Vapina.

- Maksan vajaatoiminta.
- Suuria luumunvärisiä, kohollaan olevia kivuliaita laikkuja iholla, mihin liittyy kuumetta.
- Kivuliaat ihoahaumat (pyoderma gangraenosum).
- Sydänpussitulehdus (perikardiitti).

Harvinaiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 1 000:sta)

- Kuiva yskä.
- Sormenpäiden kivuton turvotus (rummuttajansormet).
- Tuumorilyysioireyhtymä – aineenvaihdunnallisia komplikaatioita, joita voi ilmetä syöpähoidon aikana ja joskus ilman hoitoakin. Kuolevien syöpäsolujen muodostamat aineet aiheuttavat komplikaatioita, ja niihin voi kuulua veren kemiallisen koostumuksen muutoksia, kuten kalium-, fosfori- ja virtsahappotasojen nousua ja kalsiumtason laskua, mitkä puolestaan voivat johtaa munuaisten toiminnan ja sydänrytmin muutoksiin, sairauskohtauksiin ja joskus kuolemaan.

Haittavaikutukset, joiden esiintyvyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- Nopeasti leviävä ihoa ja kudoksia vaurioittava ihon syvien kerrosten infektio, joka voi olla hengenvaarallinen (nekrotisoiva faskiitti).
- Vakava immuunireaktio (erilaistumisoireyhtymä), josta voi aiheutua kuumetta, yskää, hengitysvaikeuksia, ihottumaa, virtsan vähenemistä, matala verenpaine (hypotensio), käsivarsien tai säärtien turpoamista ja nopeaa painon nousua.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkauselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta](#). Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Azacitidine Accord -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä injektiopullon etiketissä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Lääkäri, apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja vastaa Azacitidine Accord -valmisteen säilyttämisestä. He myös vastaavat Azacitidine Accord -valmisteen käyttöön valmistelusta ja käyttämättömän Azacitidine Accord -valmisteen asianmukaisesta hävittämisestä.

Tämän lääkevalmisteen avaamattomat injektiopullot – ei erityisiä säilytysolosuhteita.

Kun lääkevalmiste käytetään välittömästi

Kun suspensio on saatettu käyttökuntoon, se on annettava 60 minuutin kuluessa.

Kun lääkevalmiste käytetään myöhemmin

Jos Azacitidine Accord -suspensio valmistetaan käyttämällä injektionesteisiin käytettävää vettä, jota ei ole säilytetty kylmässä, suspensio on laitettava jääkaappiin (2 °C – 8 °C) välittömästi sen valmistamisen jälkeen, ja sitä voidaan säilyttää jääkaapissa enintään 8 tunnin ajan.

Jos Azacitidine Accord -suspensio valmistetaan käyttämällä injektionesteisiin käytettävää vettä, joka on säilytetty kylmässä (2 °C – 8 °C), suspensio on laitettava jääkaappiin (2 °C – 8 °C) välittömästi sen valmistamisen jälkeen, ja sitä voidaan säilyttää jääkaapissa enintään 22 tunnin ajan.

Suspension pitää antaa lämmitä huoneenlämpöön (20 °C – 25 °C) enintään 30 minuutin ajan ennen antoa.

Jos suspensiossa näkyy suuria hiukkasia, suspensio on hävitettävä.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Azacitidine Accord sisältää

- Vaikuttava aine on atsasitidiini. Yksi injektiopullo sisältää 100 mg tai 150 mg atsasitidiinia. Kun valmiste on saatettu käyttökuntoon 4 ml:lla tai 6 ml:lla injektionesteisiin käytettävää vettä, käyttökuntoon saatettu suspensio sisältää 25 mg/ml atsasitidiinia.
- Muu aine on mannitoli (E421).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Azacitidine Accord on valkoinen injektiokuiva-aine, suspensiota varten, ja se toimitetaan lasi-injektiopullossa, joka sisältää 100 mg tai 150 mg atsasitidiinia.

Pakkauskoot

Yksi injektiopullo sisältäen 100 mg atsasitidiinia.

Yksi injektiopullo sisältäen 150 mg atsasitidiinia.

Myyntiluvan haltija

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center,

Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona, Espanja

Valmistaja

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.

ul. Lutomińska 50,

95-200 Pabianice

Puola

tai

Laboratori Fundació Dau

C/ C, 12-14 Pol. Ind.

Zona Franca, Barcelona, 08040,

Espanja

tai

Accord Healthcare B.V.,

Winthontlaan 200,

3526 KV Utrecht,

Alankomaat

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Turvallista käsittelyä koskevat suositukset

Azacitidine Accord on sytotoksinen lääkevalmiste, ja muiden mahdollisesti toksisten aineiden tavoin atsasitidiinisuspension käsittelyssä ja valmistelussa on toimittava varoen. Syöpälääkkeiden asianmukaista käsittelyä ja hävittämistä koskevia toimenpiteitä on noudatettava.

Jos käyttökuntoon saatettu atsasitidiini joutuu kosketukseen ihon kanssa, pese välittömästi ja perusteellisesti vedellä ja saippualla. Jos se pääsee kosketukseen limakalvojen kanssa, huuhtelee huolellisesti vedellä.

Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa (ks. ”Ohje käyttökuntoon saattamista varten”).

Ohje käyttökuntoon saattamista varten

Azacitidine Accord tulee saattaa käyttökuntoon sekoittamalla se injektioneiteisiin käytettävään veteen. Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen kestoaikaa voidaan pidentää sekoittamalla se kylmässä (2 °C – 8 °C:ssa) säilytettyyn injektioneiteisiin käytettävään veteen. Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytystä koskevat yksityiskohdat on esitetty alla:

1. Ota esille seuraavat tarvikkeet:
atsasitidiinia sisältävä(t) injektioipullo(t); injektioneiteisiin käytettävää vettä sisältävä(t) injektioipullo(t); epästeriilit kirurgiset käsineet; alkoholiin kostutetut puhdistuslaput; 5 ml injektioruisku(t) neuloineen.
2. Vedä ruiskuun asianmukainen määrä injektioneiteisiin käytettävää vettä varmistaen, että tyhjennät ruiskuun jääneen ilman.

Injektioipullon sisältö	Injektioneiteisiin käytettävän veden määrä	Lopullinen pitoisuus
100 mg	4 ml	25 mg/ml
150 mg	6 ml	25 mg/ml

3. Työnnä injektioneiteisiin käytettävää vettä sisältävän ruiskun neula atsasitidiinia sisältävän injektioipullon kumisen yläosan läpi, ja ruiskuta injektioneiteisiin käytettävä vesi injektioipulloon.
4. Kun olet poistanut ruiskun ja neulan, ravista injektioipulloa voimakkaasti, kunnes suspensio on tasainen ja samea. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi ml suspensiota sisältää 25 mg atsasitidiinia (100 mg/4 ml tai 150 mg/6 ml). Käyttökuntoon saatettu valmiste on homogeeninen samea suspensio, jossa ei ole agglomeraatteja. Suspensio tulee hävittää, jos se sisältää isoja hiukkasia tai agglomeraatteja. Älä suodata suspensiota käyttökuntoon saattamisen jälkeen, sillä se saattaa poistaa vaikuttavan aineen. Ota huomioon, että suodattimia on joissain sovittimissa, neuloissa ja suljetuissa järjestelmissä. Tällaisia järjestelmiä ei tule käyttää lääkevalmisteen annosteluun käyttökuntoon saattamisen jälkeen.
5. Puhdista kumisen yläosa ja aseta uusi ruisku neulan kanssa paikalleen injektioipulloon. Käännä injektioipullo ylösalaisin varmistaen, että neulan kärki on nestetason alapuolella. Vedä sitten asianmukaiseen annokseen vaadittu määrä lääkevalmistetta vetämällä mäntää taaksepäin varmistaen, että tyhjennät ruiskuun jääneen ilman. Vedä ruisku neulan kanssa pois injektioipullostani ja hävitä neula.
6. Kiinnitä puhdas ihonalaiseen injektioon tarkoitettu neula (suositellaan 25 gaugea) tiukasti ruiskuun. Neulaa ei saa täyttää ennen injektiota paikallisten pistoskohdan reaktioiden esiintymisen vähentämiseksi.
7. Jos annokseen tarvitaan enemmän kuin 1 injektioipullo, toista kaikki edellä mainitut toimenpiteet suspension valmistelussa. Kun annokseen suuruus on enemmän kuin 1 injektioipullo, annos tulee jakaa tasan, esim. annos 150 mg = 6 ml, 2 ruiskua, joissa

kummassakin on 3 ml. Neulaan ja injektiopulloon retentoitumisen takia kaiken lääkeaineen vetäminen injektiopullosta ei välttämättä onnistu.

8. Annosteluruiskun sisällön tulee antaa suspensioitua uudelleen välittömästi ennen antoa. Suspension lämpötilan tulee olla injektioon ajankohtana noin 20 °C – 25 °C. Suspensio sisältö uudelleen pyörittämällä ruiskua voimakkaasti kämmenten välissä, kunnes suspensio on tasainen ja samea. Suspensio tulee hävittää, jos se sisältää isoja hiukkasia tai agglomeraatteja.

Käyttökuntoon saatetun valmisteen säilytys

Välitöntä käyttöä varten

Azacidine Accord -suspensio voidaan valmistaa välittömästi ennen käyttöä, ja käyttökuntoon saatettu suspensio tulee antaa 60 minuutin kuluessa. Jos aikaa kuluu yli 60 minuuttia, käyttökuntoon saatettu suspensio tulee hävittää asianmukaisesti ja uusi annos on valmisteltava.

Myöhempää käyttöä varten

Kun valmiste saatetaan käyttökuntoon käyttämällä injektioneisiin käytettävää vettä, jota ei ole säilytetty kylmässä, käyttökuntoon saatettu suspensio tulee laittaa jääkaappiin (2 °C – 8 °C) välittömästi käyttökuntoon saattamisen jälkeen, ja sitä voidaan säilyttää jääkaapissa enintään 8 tuntia. Jos suspensiota pidetään jääkaapissa yli 8 tuntia, suspensio on hävitettävä asianmukaisesti ja uusi annos on valmisteltava.

Kun käyttökuntoon saattamisessa käytetään kylmässä (2 °C – 8 °C:ssa) säilytettyä injektioneisiin käytettävää vettä, käyttökuntoon saatettu suspensio tulee laittaa jääkaappiin (2 °C – 8 °C) välittömästi käyttökuntoon saattamisen jälkeen, ja sitä voidaan säilyttää jääkaapissa enintään 22 tuntia. Jos suspensiota pidetään jääkaapissa yli 22 tuntia, suspensio on hävitettävä asianmukaisesti ja uusi annos on valmisteltava.

Käyttökuntoon saatettua suspensiota sisältävän ruiskun tulee antaa lämmetä tasaisesti enintään 30 minuutin ajan ennen antoa, jotta se saavuttaa noin 20 °C – 25 °C:n lämpötilan. Jos aikaa kuluu enemmän kuin 30 minuuttia, suspensio tulee hävittää asianmukaisesti ja uusi annos on valmisteltava.

Yksilöllisen annoksen laskeminen

Kokonaisannos kehon pinta-alan (*body surface area*, BSA) mukaan voidaan laskea seuraavalla tavalla:

$$\text{Kokonaisannos (mg)} = \text{Annos (mg/m}^2\text{)} \times \text{BSA (m}^2\text{)}$$

Seuraava taulukko on vain esimerkki siitä, miten yksilölliset atsisitidiiniannokset lasketaan keskimääräiseen BSA-arvoon 1,8 m² perustuen.

<u>Annos mg/m²</u> <u>(% suositellusta</u> <u>aloitusannoksesta)</u>	<u>BSA-arvoon</u> <u>1,8 m² perustuva</u> <u>kokonaisannos</u>	<u>Tarvittavien injektiopullojen</u> <u>määrä</u>		<u>Tarvittavan</u> <u>käyttökuntoon</u> <u>saatetun suspension</u> <u>kokonaistilavuus</u>
		100 mg injektiopullo	150 mg injektiopullo	
75 mg/m ² (100 %)	135 mg	2 injektiopulloa	1 injektiopullo	5,4 ml
37,5 mg/m ² (50 %)	67,5 mg	1 injektiopullo	1 injektiopullo	2,7 ml
25 mg/m ² (33 %)	45 mg	1 injektiopullo	1 injektiopullo	1,8 ml

Antotapa

Älä suodata suspensiota käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Käyttökuntoon saatettu Azacidine Accord tulee pistää ihon alle (työnnä neula 45–90°:n kulmassa) 25 gaugen neulaa käyttämällä käsivarren yläosaan, reiteen tai vatsaan.

Yli 4 ml:n annokset tulee pistää kahteen eri kohtaan.

Pistoskohtia tulee vaihdella. Uudet pistokset tulee antaa vähintään 2,5 cm etäisyydelle aiemmasta pistoskohdasta eikä koskaan alueelle, joka on arka, mustelmainen, punainen tai kovettunut.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.