

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Azacitidine Accord 25 mg/ml stungulyfsstofn, dreifa

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 100 mg azasítidín. Eftir blöndun inniheldur hver ml af dreifu 25 mg azasítidín.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn, dreifa.

Hvítur, frostþurrkaður stofn eða klumpur.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Azacitidine Accord er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum, sem ekki teljast hæfir til beinmergsígræðslu (HSCT), og eru með:

- miðlungs-2 og há-áhættu mergmisþroska (MDS) samkvæmt „*International Prognostic Scoring System*“ (IPSS),
- langvinnt mergfrumuhvítblæði (CMML) með 10-29% mergkímfrumur, án mergofvaxtarröskunar,
- brátt kyrningahvítblæði (AML) með 20-30% kímfrumum og fjöllínulegum rangvexti, samkvæmt flokkun Alþjóðaheilbrigðisstofnunarinnar (WHO),
- brátt kyrningahvítblæði með > 30% mergkímfrumur samkvæmt flokkun Alþjóðaheilbrigðisstofnunarinnar.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Azacitidine Accord-meðferð skal hafin og henni fylgt eftir af lækni sem hefur reynslu af notkun krabbameinslyfja. Fyrir meðferð á að gefa sjúklingum lyf til varnar ógleði og uppköstum.

Skammtar

Ráðlagður byrjunarskammtur í fyrstu meðferðarlotu fyrir alla sjúklinga, burtséð frá blóðsjúkdómafræðilegum grunnildum, er 75 mg/m² af líkamsyfirborði, sprautað daglega undir húð í 7 daga, með 21 dags hléi í kjölfarið (28 daga meðferðarlota).

Mælt er með því að sjúklingarnir fái að minnsta kosti 6 meðferðarlota. Meðferðinni skal haldið áfram eins lengi og sjúklingur hefur ávinning af henni eða þar til sjúkdómurinn ágerist.

Sjúklingum þarf að fylgja eftir með tilliti til blóðgilda, beinmergsbælingar og eituráhrifa á nýru (sjá kafla 4.4); Frestun meðferðar eða skammtalækkun kann að reynast nauðsynleg samkvæmt neðangreindu.

Prófanir á rannsóknarstofum

Ákvarða þarf lifrarstarfsemi, sermiskreatínín og bikarþónat í sermi áður en meðferð hefst og fyrir hverja meðferðarlotu. Meta þarf blóðhag áður en meðferðin hefst og síðan eftir þörfum til að vakta svörun og eiturvirkni en eigi sjaldnar en í upphafi hverrar meðferðarlota.

Aðlögun skammta vegna beinmergsbælingar

Beinmergsbæling er skilgreind sem lægsta mældu blóðgildi í tiltekinni meðferðarlotu (hámarks-lækkun) ef blóðflögur eru $\leq 50,0 \times 10^9/l$ og/eða heildarfjöldi daufkyrninga (ANC) er $\leq 1 \times 10^9/l$.

Bati eftir beinmergsbælingu er skilgreindur sem hækkun í þeim frumulínum sem höfðu lækkað um að minnsta kosti helminginn af mismuninum milli hámarks-lækkunar og grunn-gildis að viðbættu gildi hámarks-lækkunar (þ.e. blóðgildi við bata \geq gildi eftir hámarks-lækkun + $(0,5 \times [\text{grunn-gildi} - \text{gildi eftir hámarks-lækkun}]$).

Sjúklingar sem ekki voru með lækkuð grunnblóðgildi (þ.e. hvít blóðkorn (WBC) $\geq 3,0 \times 10^9/l$, heildarfjöldi daufkyrninga (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og blóðflögur $\geq 75,0 \times 10^9/l$) fyrir upphafsmeðferð
Ef beinmergsbæling kemur í kjölfar Azacitidine Accord meðferðar ætti að seinka næstu lotu meðferðarinnar uns blóðflögufjöldi ásamt heildarfjölda daufkyrninga (ANC) er aftur eðlilegur. Náist bati innan 14 daga, er enngar skammtaaðlögunar þörf. Hafi hins vegar bati ekki náðst innan 14 daga, þá skal minnka skammta í samræmi við töfluna hér á eftir. Í framhaldi af þessum breytingum verður lotulengdin aftur 28 dagar.

Gildi hámarks-lækkunar		% Skammts í næstu lotu náist bati* ekki innan 14 daga
ANC ($\times 10^9/l$)	Blóðflögur ($\times 10^9/l$)	
$\leq 1,0$	$\leq 50,0$	50%
$> 1,0$	$> 50,0$	100%

*Bati = gildi \geq gildi eftir hámarks-lækkun + $(0,5 \times [\text{grunn-gildi} - \text{gildi eftir hámarks-lækkun}]$)

Sjúklingar sem eru með lækkuð grunnblóðgildi (þ.e. hvít blóðkorn $< 3,0 \times 10^9/l$ eða heildarfjöldi daufkyrninga $< 1,5 \times 10^9/l$ eða blóðflögur $< 75,0 \times 10^9/l$) fyrir upphafsmeðferð
Ekki þarf að seinka næstu lotu né heldur gera neina aðlögun á skammti í kjölfar Azacitidine Accord meðferðar ef fækkun hvítra blóðkorna eða heildarfjölda daufkyrninga eða blóðflagna er $\leq 50\%$ frá því áður en meðferð hófst eða meiri en 50% og bati kemur fram við frumulínusamanburð.

Ef fækkun hvítra blóðkorna eða heildarfjölda daufkyrninga eða blóðflagna er meiri en 50% frá því sem var áður en meðferð hófst og komi enginn bati fram við frumulínusamanburð, ætti að seinka næstu lotu Azacitidine Accord meðferðarinnar uns blóðflögufjöldinn ásamt heildarfjölda daufkyrninga er aftur eðlilegur. Náist bati innan 14 daga er enngar skammtaaðlögunar þörf. Hafi hins vegar bati ekki náðst innan 14 daga, ætti að ganga úr skugga um frumumagn í beinmerg. Ef frumumagn í beinmerg er $> 50\%$ þarf enngar skammtaaðlögunar við. Ef frumumagn beinmergjá er $\leq 50\%$ ætti að seinka meðferð og minnka skammt í samræmi við það sem sett er fram í töflunni hér fyrir neðan:

Frumumagn í beinmerg	% Skammts í næstu lotu náist bati ekki innan 14 daga	
	Bati* ≤ 21 dagur	Bati* > 21 dagur
15-50%	100%	50%
$< 15\%$	100%	33%

*Bati = gildi \geq gildi eftir hámarks-lækkun + $(0,5 \times [\text{grunn-gildi} - \text{gildi eftir hámarks-lækkun}]$)

Í framhaldi af þessum breytingum verður lotulengdin aftur 28 dagar.

Sérstakir hópar

Aldraðir

Ekki er ráðlögð nein sérstök skammtaaðlögun fyrir aldraða. Þar sem aldraðir sjúklingar eru líklegir til að vera með skerta nýrnastarfsemi kann að vera gagnlegt að fylgjast með nýrnastarfsemi þeirra.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Azacidín má gefa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi án aðlögunar upphafsskammts (sjá kafla 5.2). Ef fram kemur óútskýrð lækkun á bíkarbónati í sermi sem er minni en 20 mmól/l , skal minnka skammtinn um 50% í næstu lotu. Ef fram koma óútskýrðar hækkunir á kreatíníni í sermi eða köfnunarefni úr þvagefni í blóði (BUN) ≥ 2 falt yfir grunn-gildi og yfir eðlilegum efri mörkum (ULN)

skal seinka næstu lotu þar til gildin verða eðlileg aftur eða ná grunnildi og skammtinn skal þá minnka um 50% í næstu meðferðarlotu (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar á sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4). Hvað varðar sjúklinga sem búa við alvarlega skerðingu á líffærastarfsemi þarf að fylgjast mjög vel með aukaverkunum. Ekki er ráðlögð nein sérstök aðlögun á upphafsskammti hvað varðar sjúklinga sem eru með skerta lifrarstarfsemi þegar meðferð hefst; breytingar á skömmtum eftir það skal byggja á blóðgildum. Azacitidine Accord er ekki ætlað sjúklingum með illkynja lifraræxli (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun azasítidíns hjá börnum á aldrinum 0-17 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Blönduðu Azacitidine Accord skal sprauta undir húð á upphandlegg, læri eða kvið. Skipta þarf reglulega um stungustaði. Hverja inndælingu skal framkvæma í að minnsta kosti 2,5 cm fjarlægð frá þeirri síðustu og aldrei má sprauta í húðsvæði sem eru aum, marin, rauð eða hafa harðnað.

Eftir blöndun má ekki sía dreifuna. Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Langt gengið illkynja lifraræxli (sjá kafla 4.4).

Brjóstagjöf (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Blóðsjúkdómafræðileg eituráhrif

Meðferð með azasítidíni hefur verið sett í samhengi við blóðleysi, daufkyrningafæð og blóðflagnafæð, einkum samhliða fyrstu 2 meðferðarlotunum (sjá kafla 4.8). Rannsókn á blóðgildum skal gera eftir þörfum til að fylgja eftir svörun og beinmergsbælingu, í það minnsta í upphafi hvernar meðferðarlotu. Eftir fyrstu lyfjagjöf, með þeim skammti sem ráðlagður er, skal fresta lyfjagjöf eða lækka skammta í samræmi við beinmergsbælingu og svörun sjúkdóms (sjá kafla 4.2). Sjúklingum skal ráðlagt að skýra frá hitahækkunum. Sjúklingum og læknum er einnig ráðlagt að vera á varðbergi gagnvart vísbindingum og einkennum um blæðingu.

Skert lifrarstarfsemi

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar á sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Tilkynnt hefur verið um ágengt lifrardá og dauða hjá sjúklingum með mikla æxlisbyrði vegna meinvarpa meðan á meðferð með azasítidín stendur, einkum gildir þetta um sjúklinga með grunnalbúmíngildi í sermi < 30 g/l. Azasítidín er ekki ætlað sjúklingum með illkynja lifraræxli (sjá kafla 4.3).

Skert nýrnastarfsemi

Tilkynnt var um frávik í nýrnastarfsemi, frá hækkuðu kreatíníni í sermi allt að nýrnabilun og dauða, hjá sjúklingum sem fengu azasítidín í æð ásamt öðrum krabbameinslyfjum. Auk þess kom fram nýrnapiþlóbólðsýring, skilgreind sem lækun sermisbíkARBónats niður í < 20 mmól/l, ásamt basísku þvagi og lækkuðu kalíumgildi í sermi (sermiskalíum < 3 mmól/l) hjá 5 einstaklingum með langvinnt kyrningahvítblæði (CML) sem voru meðhöndlaðir með azasítidíni og etópósítí. Ef fram koma óútskýrðar lækkanir á sermisbíkARBónati (< 20 mmól/l) eða hækkanir á sermiskreatíníni eða köfnunarefni úr þvagefni í blóði skal minnka skammtinn eða seinka lyfjagjöf (sjá kafla 4.2).

Ráðleggja skal sjúklingum að láta heilbrigðisstarfsmann vita án tafar ef þvaglát verða minni en áður eða þvagþurrð á sér stað.

Þrátt fyrir að enginn klínískt mikilvægur munur á tíðni aukaverkana hafi komið fram hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi samanborið við sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi skal hafa sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi undir nákvæmu eftirliti hvað varðar eiturvirkni, þar sem azasítidín og/eða umbrotsefni þess skiljast fyrst og fremst út gegnum nýrun (sjá kafla 4.2).

Prófanir á rannsóknarstofum

Ákvarða þarf lifrarástærsemi, sermiskreatínín og bíkarbónat í sermi áður en meðferð hefst og fyrir hverja meðferðarlootu. Meta þarf blóðhag áður en meðferðin hefst og síðan eftir þörfum til að vakta svörun og eiturvirkni en eigi sjaldnar en í upphafi hverrar meðferðarlootu, sjá einnig kafla 4.8.

Hjarta og lungnasjúkdómur

Sjúklingar sem eiga sér sögu um alvarlega hjartabilun, sjúkdómssögu um óstöðuga hjartastarfsemi eða lungnasjúkdóm voru útilokaðir frá lykilskráningarrannsóknunum (AZA PH GL 2003 CL 001 og AZA-AML-001) og því hefur ekki verið gengið úr skugga um öryggi og verkun meðferðar með azasítidíni hjá sjúklingum í þessum hópi. Nýlegar upplýsingar fengnar úr klínískri rannsókn hjá sjúklingum með þekkta sögu um hjarta- og æðasjúkdóm eða lungnasjúkdóm sýndu marktækt aukna tíðni hjartaatvika hjá þeim sem fengu azasítidín (sjá kafla 4.8). Því er mælt með því að varúðar sé gætt þegar azasítidíni er ávísað fyrir þessa sjúklinga. Íhuga skal mat á hjarta- og lungnastarfsemi áður en meðferð er hafin og meðan á meðferð stendur.

Drepmyndandi fellsbólga (e. necrotising fasciitis)

Greint hefur verið frá drepmyndandi fellsbólgu, þ.m.t. banvænum tilfellum, hjá sjúklingum á meðferð með azasítidíni. Hætta skal meðferð með azasítidíni hjá sjúklingum sem fá drepmyndandi fellsbólgu og hefja viðeigandi meðferð án tafar.

Æxlislýsuheilkenni

Þeir sjúklingar sem eiga æxlislýsuheilkenni á hættu eru þeir sjúklingar sem voru með mikla æxlisbyrði fyrir meðferð. Fylgjast á náið með þessum sjúklingum og grípa til viðeigandi varúðarráðstafana.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samkvæmt *in vitro* rannsóknarniðurstöðum virðist umbrot azasítidíns ekki eiga sér stað fyrir tilstuðlan cýtókróm P450 ísóensíma (CYPs), UDP-glúkúrónósýl-transferasa (UGTs), sulfótransferasa (SULTs) eða glútatíón-transferasa (GSTs); því teljast milliverkanir sem tengjast þessum umbrotaensímum *in vivo* fremur ólíklegar.

Klínískt marktæk hamlandi eða hvetjandi áhrif azasítidíns á cýtókróm P450 ensím eru ólíkleg (sjá kafla 5.2).

Ekki hafa verið gerðar neinar formlegar klínískar rannsóknir á milliverkunum lyfja við azasítidín.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri / Getnaðarvarnir karla og kvenna

Konur á barneignaraldri og karlar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í allt að 3 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi upplýsingar um notkun azasítidín á meðgöngu. Rannsóknir á músum hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Samkvæmt niðurstöðum rannsókna á dýrum og verkunarhætti azasítidíns ætti ekki að nota það meðan á meðgöngu stendur, einkanlega ekki fyrstu þrjú mánuði meðgöngu nema því aðeins að ekki verði hjá því komist. Vega skal ávinning af meðferð í hverju einstöku tilviki á móti hugsanlegri áhættu á fósturskaða.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort azasítidín eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk hjá mönnum. Vegna mögulegra alvarlegra aukaverkana á barn sem er á brjósti, má ekki hafa barn á brjósti meðan á meðferð með azasítidíni stendur.

Frjósemi

Engar niðurstöður eru til um rannsóknir á mönnum hvað varðar áhrif azasítidíns á frjósemi. Hvað dýr varðar hafa aukaverkanir á frjósemi karldýra verið skráðar við notkun azasítidíns (sjá kafla 5.3). Körlum skal ráðlagt að geta ekki barn meðan á meðferð stendur og þeir verða að nota örugga getnaðarvörn meðan meðferð varir og í allt að 3 mánuði eftir að meðferð lýkur. Karlkyns sjúklingum skal ráðlagt að leita ráðgjafar um geymslu sæðis áður en þeir hefja meðferðina.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Azasítidín hefur lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Greint hefur verið frá þreytu meðan á notkun azasítidíns stendur. Því er mælt með varúð við akstur og notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Fullorðnir sjúklingar með MDS, CMML og AML (20-30% mergkímfrumur)

Aukaverkanir sem mögulega eða líklega má rekja til azasítidín lyfjagjafar hafa komið fram hjá 97% sjúklinga.

Meðal algengustu alvarlegra aukaverkana sem komið hafa fram í lykilrannsókninni (AZA PH GL 2003 CL 001) eru daufkyrningafæð ásamt hita (8,0%) og blóðleysi (2,3%), sem einnig voru tilkynntar í stuðningsrannsóknunum (CALGB 9221 og CALGB 8921). Aðrar alvarlegar aukaverkanir í þessum 3 rannsóknum voru sýkingar svo sem sýklasótt af völdum daufkyrningafæðar (0,8%) og lungnabólga (2,5%) (sem í sumum tilvikum hefur leitt til dauða), blóðflagnafæð (3,5%), ofnæmisviðbrögð (0,25%) og blæðingar (t.d. heilablæðing [0,5%], blæðing í meltingarvegi [0,8%] og innankúpublæðing [0,5%]).

Algengustu skráðar aukaverkanir við azasítidín meðferð voru beinmergsbæling (71,4%), meðal þeirra blóðflagnafæð, daufkyrningafæð og hvítfrumufæð (venjulega 3.-4. stig), áhrif á meltingarfæri (60,6%) að meðtöldum flökurleika, uppköstum (venjulega 1.-2. stig) eða þá aukaverkanir á stungustað í húð (77,1%; venjulega 1.-2. stig).

Fullorðnir sjúklingar á aldrinum 65 ára og eldri með AML með > 30% mergkímfrumur

Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar ($\geq 10\%$) sem sáust í azasítidín meðferðarminum í AZA-AML-001 voru daufkyrningafæð ásamt hita (25,0%), lungnabólga (20,3%) og sótthiti (10,6%). Aðrar alvarlegar aukaverkanir sem sjaldnar voru tilkynntar í azasítidín meðferðarminum voru sýklasótt (5,1%), blóðleysi (4,2%), sýklasótt ásamt daufkyrningafæð (3,0%), þvagfærasýking (3,0%), blóðflagnafæð (2,5%), daufkyrningafæð (2,1%), húðbeðsbólga (2,1%), sundl (2,1%) og mæði (2,1%).

Algengustu aukaverkanirnar ($\geq 30\%$) sem tilkynnt var um af azasítidínmeðferð voru aukaverkanir á meltingarfæri, þ.m.t. hægðatregða (41,9%), ógleði (39,8%) og niðurgangur (36,9%), (yfirleitt á 1. eða 2. stigi), almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað þ.m.t. sótthiti (37,7%); yfirleitt á 1. eða 2. stigi) og aukaverkanir á blóð, þ.m.t. daufkyrningafæð ásamt hita (32,2%) og daufkyrningafæð (30,1%), (yfirleitt á 3. eða 4. stigi).

Tafla yfir aukaverkanir

Í töflu 1 hér á eftir eru taldar upp aukaverkanir sem tengjast meðferð með azasítidíni, sem fram komu í helstu klínískum rannsóknunum á MDS og AML og við eftirlit eftir markaðssetningu.

Tíðni er skilgreind sem: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu

aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Aukaverkunum í töflunni hér á eftir er raðað eftir hæstu tíðni sem fram kemur í helstu klínísku rannsóknunum.

Tafla 1: Aukaverkanir tilkynntar hjá sjúklingum með MDS eða AML sem fengu meðferð með azasítidíni (klínískar rannsóknir og eftirlit eftir markaðssetningu)

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	lungnabólga*, (þ.m.t. af völdum baktería, veira og sveppa), hálsbólga	sýklasótt* (þ.m.t. af völdum baktería, veira og sveppa), sýklasótt af völdum daufkyrningafæðar*, öndunarferasýking (þ.m.t. sýking í efri öndunarvegum og berkjubólga), þvagferasýking, húðbeðsbólga, sarpabólga, sveppasýking í munni, skútabólga, hálsbólga, nefslímhimnubólga, áblástur (herpes simplex), húðsýking			dreppmyndandi fellsbólga*
Blóð og eitlar	daufkyrningafæð ásamt hita*, daufkyrningafæð, hvítfrumufæð, blóðflagnafæð, blóðleysi	blóðfrumnafæð*, beinmergsbilun			
Ónæmiskerfi			Ofnæmisviðbrögð		
Efnaskipti og næring	lystarleysi, minnkuð matarlyst, blóðkalíumlækkun	vökvaskortur		æxlislýsuheilkenni	
Geðræn vandamál	svefnleysi	ringlunarástand, kvíði			
Taugakerfi	svimi, höfuðverkur	Innankúpu-blæðing*, yfirlið, svefnþrunging, svefnhöfging			
Augu		blæðing í auga, tárublæðing			
Hjarta		útlæði úr gollurshúsi	Gollurshúsbólga		
Æðar		lágþrýstingur*, háþrýstingur, stöðutengdur lágþrýstingur, margúll			

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	mæði, blóðnasir	vökvi í fleiðruholi, áreynslutengd mæði, kok-og barkakýlisverkur		Millivefslungna-sjúkdómur	
Meltingarfæri	niðurgangur, uppköst, hægðatregða, ógleði, kviðverkir (þ.m.t. í efri hluta kviðar og óþægindi í kvið)	blæðing í meltingarvegi* (þ.m.t. blæðing í munn), gyllinæðarblæðing, munnbólga, tannholdsblæðing, meltingartruflanir			
Lifur og gall			lifrabílan*, ágengt lifrardá		
Húð og undirhúð	depilblæðingar, kláði (þ.m.t. almennur), útbrot, flekkblæðing	purpuri, skalli, ofsakláði, roði, dílaútbrot	bráður daufkyrninga-húðsjúkdómur með hita, ákomudrep		
Stoðkerfi og stoðvefur	liðverkir, stoðkerfisverkir (þ.m.t. verkir í baki, beinum og útlimum)	vöðvakippir, vöðvaverkir			
Nýru og þvagsfæri		nýrnabilun*, blóðmiga, kreatínínhækkun í sermi	nýrnápílu-blóðsýring		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	sóthiti*, þreyta, þróttleysi, brjóstverkur, roði á stungustað, verkur á stungustað, viðbrögð á stungustað (ótilgreind)	marblettir, margúll, herslismyndun, útbrot, kláði, bólga, litarbreytingar, hnútar og blæðingar (á stungustað), lasleiki, hrollur, blæðing við æðalegginn		drep á stungustað (á stungustað)	
Rannsóknaniðurstöður	þyngdartap				

*= í mjög sjaldgæfum tilvikum hafa dauðsföll verið tilkynnt

Lýsing á völdum aukaverkunum

Beinmergsbæling

Meðal algengustu ($\geq 10\%$) aukaverkana á blóð tengdum meðferð með azasítidíni voru blóðleysi, blóðflagnafæð, daufkyrningafæð, daufkyrningafæð með hita og hvítfrumufæð, yfirleitt á 3. eða 4. stigi. Meiri hætta er á slíkum tilvikum samhliða fyrstu 2 meðferðarlotunum, en að þeim loknum kemur slíkt sjaldnar fram hjá sjúklingum þar sem blóðfræðileg starfsemi hefur lagast. Beinmergsbælingu var fylgt eftir með mælingu á blóðgildum og frestun á næstu meðferðarlotu azasítidín, með gjöf á fyrirbyggjandi sýklalyfjum og/eða vaxtaþáttum (s.s. G-CSF) gegn daufkyrningafæð og blóðgjöf við blóðleysi eða blóðflagnafæð eftir þörfum.

Sýkingar

Beinmergsbæling getur leitt til daufkyrningafæðar og aukinnar sýkingarhættu. Alvarlegar aukaverkanir svo sem sýklasótt, þ.m.t. sýklasótt ásamt daufkyrningafæð, og lungnabólga hafa verið skráðar hjá sjúklingum sem gefið var azasítidín, í sumum tilvikum banvænar. Sýkingum er unnt að halda niðri með notkun sýklalyfja auk vaxtarþátta (s.s. G-CSF) við daufkyrningafæð.

Blæðingar

Blæðing getur komið fram hjá sjúklingum sem fá azasítidín. Alvarlegar aukaverkanir eins og blæðingar í meltingarfærum og blæðingar í höfuðkúpu hafa sést. Sjúklingum skal fylgt eftir með tilliti til einkenna blæðinga, einkum þeim sem eru með blóðflagnafæð fyrir eða samhliða meðferð.

Ofnæmi

Alvarlegar ofnæmissvaranir hafa verið skráðar hjá sjúklingum sem fá azasítidín. Sé um að ræða svaranir sem líkjast bráðaofnæmissvörun skal tafarlaust hætta meðferð með azasítidíni og hefja viðeigandi einkenameðferð.

Aukaverkanir á húð og undirhúð

Aukaverkanir á húð og undirhúð tengdust stungustað. Engar þessara aukaverkana leiddu til þess að meðferð með azasítidín væri hætt eða til minnkunar skammtastærðar azasítidíns í lykilrannsóknunum. Algengustu aukaverkanir komu fram meðan fyrstu 2 loturnar stóðu yfir og almennt dró úr þeim í síðari lotunum. Í undirhúð komu fram aukaverkanir s.s. útbrot/bólga/kláði á stungustað, útbrot, roði og húðmeiðni sem kunna að kalla á samhliða lyf, svo sem andhistamín, barkstera og bólgueyðandi gigtarlyf (NSAIDs). Þessar aukaverkanir á húð skal aðgreina frá sýkingum í mjúkvefjum sem stundum koma fyrir á stungustað. Sýkingar í mjúkvefjum, þ.m.t. húðbeðsbólga og drepmyndandi fellsbólga sem í mjög sjaldgæfum tilfellum hafa valdið dauðsföllum hafa verið tilkynntar við notkun azasítidíns eftir markaðssetningu lyfsins. Sjá klínískar leiðbeiningar um meðferð við aukaverkunum sem eru sýkingar í kafla 4.8 Sýkingar.

Aukaverkanir á meltingarfæri

Meðal algengustu skráðra aukaverkana í meltingarfærum við azasítidín meðferð eru hægðatregða, niðurgangur, ógleði og uppköst. Tekið var á þessum aukaverkunum eftir einkennum með gjöf lyfja gegn ógleði og uppköstum; stemmandi lyfjum við niðurgangi og hægðalyfjum og/eða hægðalosandi lyfjum við hægðatregðu.

Aukaverkanir á nýru

Greint hefur verið frá óeðlilegri nýrnastarfsemi, allt frá kreatínínhækkun í sermi og blóðmigu til nýrnapiþublóðsýringar, nýrnabilunar og dauðsfalla hjá sjúklingum á meðferð með azasítidíni (sjá kafla 4.4).

Aukaverkanir á lifur

Greint hefur verið frá tilvikum þar sem sjúklingar með mikla æxlisbyrði vegna meinvarpa hafa fengið lifrabilun, hafa fallið í ágengt lifrardá og hafa látist meðan á meðferð með azasítidíni stóð (sjá kafla 4.4).

Hjartaatvik

Niðurstöður klínískrar rannsóknar þar sem sjúklingar með þekktu sögu um hjarta- og æðasjúkdóma eða lungnasjúkdóma voru teknir inn í rannsóknina sýndu tölfræðilega marktækt aukna tíðni hjartaatvika hjá sjúklingum sem voru með nýgreint brátt kyrningahvítblæði (AML) og fengu meðferð með azasítidíni (sjá kafla 4.4).

Aldraðir

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi notkunar azasítidíns hjá sjúklingum ≥ 85 ára (14 sjúklingar [5,9%] voru ≥ 85 ára í AZA-AML-001 rannsókninni).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Tilkynnt var um eitt tilvik ofskömmunar af azasítidíni meðan á klínískum tilraunum stóð. Sjúklingur fékk niðurgang, varð óglatt og kastaði upp eftir að hafa fengið einn skammt í bláæð sem var að stærð um 290 mg/m², en það er næstum 4-faldur sá skammtur sem mælt er með sem byrjunarskammti.

Eigi ofskömmun sér stað skal fylgst með sjúklingnum með viðeigandi blóðgildatalningu og einnig gefa honum viðeigandi stuðningsmeðferð eftir því sem þörf er á. Ekki er þekkt neitt tiltekið mótefni gegn ofskömmun azasítidíns.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, pírimidín hliðstæður; ATC flokkur: L01BC07

Verkunarháttur

Azasítidín er talið hafa æxlishefjandi áhrif með ýmis konar virkni, svo sem frumutengdri eiturvirkni á afbrigðilegar blóðmyndandi frumur í beinmerg og vanmetýlun DNA. Frumutengd eituráhrif azasítidíns stafa hugsanlega af ýmis konar virkni, svo sem hömlun á DNA, RNA og prótínsmíði, ílimun í DNA og RNA og virkjun leiða til DNA skemmda. Aðrar frumur en þær sem tengjast viðkomu/fjölgun eru tiltölulega ónæmar fyrir azasítidíni. Ílimun azasítidíns í DNA leiðir til vanvirkjunar DNA metýltransferasa sem leiðir til vanmetýlunar DNA. DNA vanmetýlun afbrigðilega metýleraðra gena sem eiga þátt í eðlilegri frumuhringrás, frumusérhæfingu og leiðum til dauða geta valdið endurtjáningu gena og endurvakningu krabbameinsbælandi virkni krabbameinsfrumna. Ekki er vitað um hlutfallslegt vægi DNA vanmetýlunar miðað við frumutengda eiturvirkni eða aðra virkni azasítidíns hvað varðar klínískar niðurstöður.

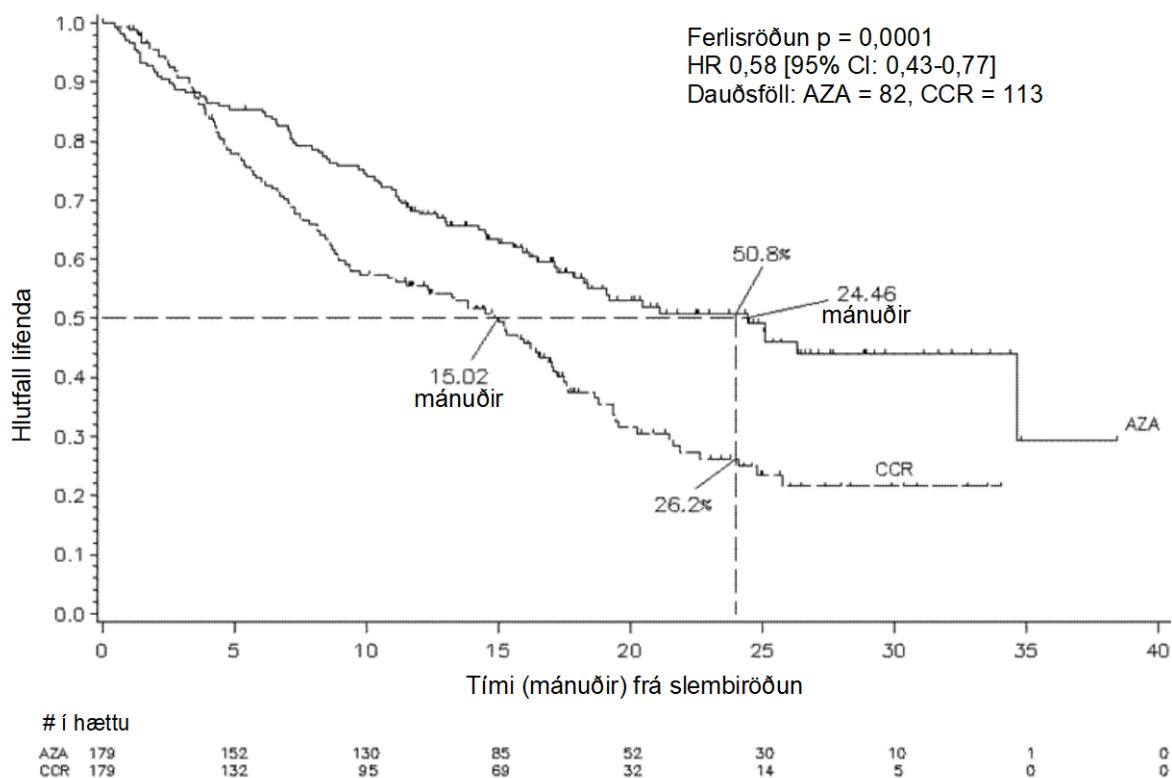
Verkun og öryggi

Fullorðnir sjúklingar (MDS, CMML og AML [20-30% mergkímfrumur])

Verkun og öryggi azasítidíns voru rannsökuð í alþjóðlegri, fjölsetra, opinni, slembiraðaðri fasa 3 samanburðarrannsókn með samanburðarhóp (AZA PH GL 2003 CL 001) á fullorðnum sjúklingum með: miðlungs-2 og áhættumikið mergmisþroskaheilkenni samkvæmt “*International Prognostic Scoring System*” (IPSS), þrálátt blóðleysi með kímfrumnageri (RAEB), þrálátt blóðleysi með kímfrumnageri með ummyndun (RAEB-T) og umbreytt langvinnt mergfrumuhvítblæði (mCMML) samkvæmt fransk-amerísk-breska flokkunarkerfinu FAB (*French American British classification system*). RAEB-T sjúklingar (21-30% kímfrumur) eru taldir vera með brátt kynningahvítblæði (AML) samkvæmt núverandi flokkunarkerfi Alþjóðaheilbrigðisstofnunarinnar. Azasítidín ásamt bestu stuðningsumönnun (BSC) (n = 179) var borið saman við hefbundna umönnun (CCR). Hefbundin umönnun samanstóð eingöngu af bestu stuðningsumönnun (n = 105), litlum skömmum af cýtarabíni auk bestu stuðningsumönnunar (n = 49) eða staðlaðri upphafskrabbmeinslyfjameðferð auk bestu stuðningsumönnunar (n = 25). Sjúklingar voru valdir fyrir fram af læknum sínum í 1 af 3 hefbundnu umönnunarhópunum áður en slembiröðun fór fram. Sjúklingar fengu þetta fyrirfram ákveðna rannsóknarform ef þeir voru ekki valdir til þátttöku í azasítidín meðferð við slembiröðun. Meðal skilyrða til þátttöku var að sjúklingar þurftu að hafa hæfnisstöðuna 0-2 í samræmi við skala „*Eastern Cooperative Oncology Group*“ (ECOG). Sjúklingar með afleitt mergmisþroskaheilkenni voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni. Aðalendapunktur rannsóknarinnar var að allir lifðu af sjúkdóminn. Azasítidín var gefið sem skammmtur undir húð (s.c.), af stærðinni 75 mg/m² daglega í 7 daga með 21 dags hléi í kjölfarið (28 daga meðferðarlota) en að

miðgildi voru loturnar 9 (bil = 1-39) og að meðaltali voru loturnar 10,2. Innan meðferðarhópsins (*Intent to Treat Group*, ITT) var miðgildi aldurs 69 ár (á bilinu 38 til 88 ára).

Í meðferðargreiningu á 358 sjúklingum (179 á azasítidíni og 179 með hefðbundna umönnun) var azasítidín meðferðin tengd meðallifun í 24,46 mánuði á móti lifun í 15,02 mánuði fyrir þá sem fengu hefðbundna umönnunarmeðferð, mismunurinn er 9,4 mánuðir, með lagskiptri ferlisröðun og p-gildi 0,0001. Áhættuhlutfallið fyrir áhrif meðferðarinnar var 0,58 (95% CI: 0,43; 0,77). Tveggja ára lifunarhlutfall var 50,8% hjá sjúklingum sem fengu azasítidín á móti 26,2% hjá sjúklingum sem fengu hefðbundna umönnun ($p < 0,0001$).



LYKILL: AZA = azasítidín; CCR = hefðbundin umönnun; CI = öryggsibil; HR = áhættuhlutfall

Lifunarárangur azasítidín meðferðar var stöðugur burtséð frá því hvaða hefðbundna meðferð (besta stoðmeðferð eingöngu, lítill skammtur af cýtarabíni auk bestu stoðmeðferðar eða hefðbundin upphafskrabbameinslyfjameðferð auk bestu stoðmeðferðar) var notuð í samanburðahópnum.

Þegar IPSS frumurfðafræðilegir undirhópar voru greindir komu fram svipaðar niðurstöður hvað varðar miðgildi heildarlifunar í öllum hópum (góðar, meðalgóðar, slæm frumurfðafræði, þar með talin staklitnun 7).

Við greiningu aldurskiptra undirhópa kom í heild fram aukning á miðgildi lifunar innan allra hópa (< 65 ára, ≥ 65 ára og ≥ 75 ára).

Meðferð með azasítidíni leiddi til þess að miðgildi tíma til dauða eða umbreytingar yfir í bráða hvítblæði (AML) var 13 mánuðir í samanburði við 7,6 mánuði hjá samanburðarhópnum sem fékk hefðbundna meðferð, bæting um 5,4 mánuði sem var tölfræðilega marktækt (p gildi = 0,0025).

Azasitidín meðferð var einnig tengd minnkun á frumufæð og tengdum einkennum. Azasitidín meðferð leiddi til minnkaðrar þarfar á gjöf rauðra blóðkorna og blóðflagna. Af þeim sjúklingum í azasitidín hópnum sem voru háðir gjöf rauðra blóðkorna við grunnviðmið, urðu 45,0% óháðir gjöf rauðra blóðkorna meðan á meðferðinni stóð, samanborið við 11,4% sjúklinga í öllum hópnum sem fengu hefðbundna umönnun (tölfræðilega marktækur ($p < 0,0001$) munur upp á 33,6% (95% CI: 22,4; 44,6)). Hjá sjúklingum sem voru háðir gjöf rauðra blóðkorna við grunnviðmið og urðu óháðir henni, var miðgildi tímans sem þeir voru óháðir gjöf rauðra blóðkorna 13 mánuðir í azasitidín hópnum.

Svörun sjúklinga var ýmist metin af rannsóknarmanni eða óháðri skoðunarnefnd, „*the Independent Review Committee*“ (IRC). Heildarviðbrögðin (heildarbatí (CR) + hlutabati (PR)) voru samkvæmt úrskurði rannsóknaraðila 29% hjá azasitidín hópnum og 12% hjá sameinuðum hópum þeirra sem fengu hefðbundna umönnunarmeðferð ($p = 0,0001$). Heildarviðbrögðin (CR + PR) samkvæmt úrskurði óháðu nefndarinnar, IRC, var 7% (12/179) í AZA PH GL 2003 CL 001 rannsókninni hjá azasitidín hópnum samanborið við 1% (2/179) hjá sameinuðum hópnum sem fengu hefðbundna umönnun ($p = 0,0113$). Mismunurinn á matsniðurstöðum hjá IRC og rannsóknarmanninum á viðbrögðunum stafa af forsendum sem „*International Working Group*“ (IWG) setur sem skilyrði fyrir að framfarir teljist hafa orðið á jaðarblóðgildum og að þær framfarir séu áfram til staðar í 56 daga hið minnsta. Einnig var sýnt fram á aukna lifun meðal þeirra sjúklinga sem ekki höfðu sýnt heildarsvörun eða hlutasvörun í framhaldi af azasitidín meðferðinni. Blóðmeinafræðilegar framfarir (meiri eða minni) urðu samkvæmt úrskurði IRC hjá 49% sjúklinga sem fengu azasitidín samanborið við 29% sjúklinga úr sameinuðum hópum þeirra sem fengu hefðbundna meðferð ($p < 0,0001$).

Meðal sjúklinga sem voru með eitt eða fleiri frumuerfðafræðilegt frávik samkvæmt grunnviðmiði, var hlutfall sjúklinga sem sýndu veruleg frumuerfðafræðileg viðbrögð svipað hjá azasitidín meðferðarhópnum og hjá sameinuðum hópnum sem fengu hefðbundna umönnun. Minni frumuerfðafræðileg viðbrögð voru tölfræðilega marktækt ($p = 0,0015$) hærrí í azasitidín hópnum (34%) samanborið við sameinuðu hópana sem fengu hefðbundna meðferð (10%).

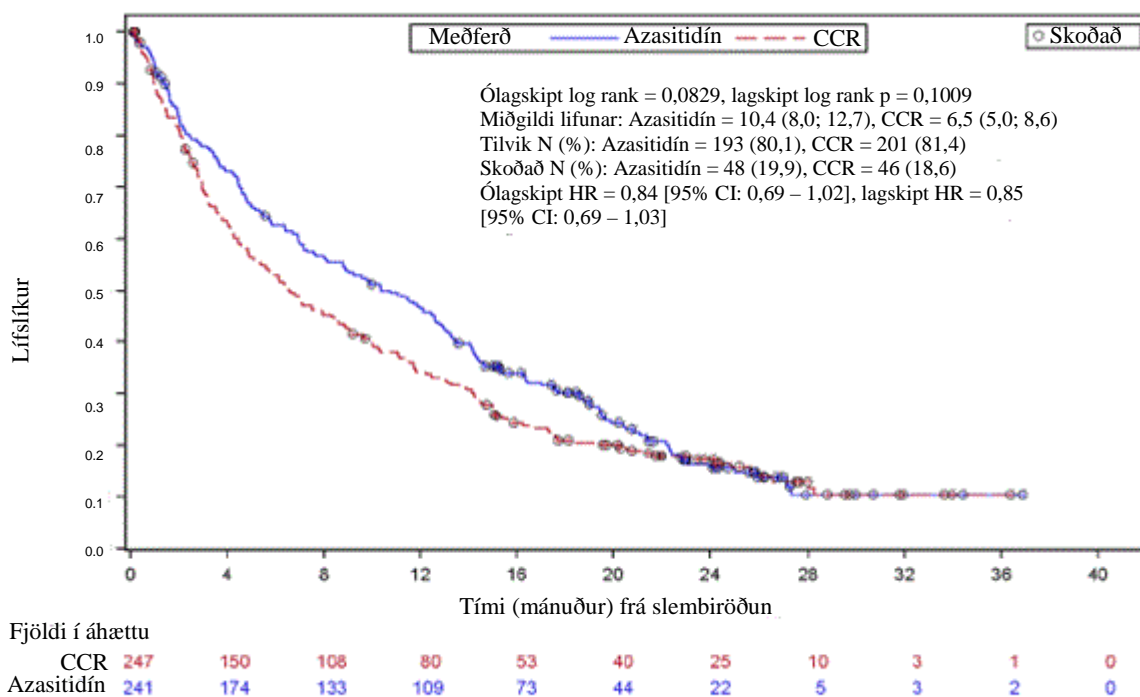
Fullorðnir sjúklingar á aldrinum 65 ára og eldri með AML með > 30% mergkímfrumur
Niðurstöðurnar sem settar eru fram hér á eftir standa fyrir hópinn sem ætlunin var að meðhöndla (e. intent-to-treat population) í AZA-AML-001 rannsókninni (sjá samþykktu ábendingu í kafla 4.1).

Verkun og öryggi azasitidíns var rannsakað í alþjóðlegri, fjölsetra, opinni, 3. stigs samanburðarrannsókn á samhliða hópnum sjúklinga 65 ára og eldri með nýgreint, í fyrsta sinn (de novo) eða afleitt (secondary) AML með > 30% beinmergskímfrumur samkvæmt flokkun Alþjóðaheillbrigðisstofnunarinnar og sem ekki voru hæfir til beinmergsígræðslu. Azasitidín ásamt bestu stuðningsumönnun ($n=241$) var borið saman við hefðbundna umönnun. Hefðbundin umönnun fól í sér bestu stuðningsumönnun eina sér ($n=45$), litla skammta af cýtarabíni ásamt bestu stuðningsumönnun ($n=158$), eða staðlaða öfluga krabbameinslyfjameðferð með cýtarabíni og antracyklíni ásamt bestu stuðningsumönnun ($n=44$). Sjúklingar voru valdir fyrirfram af læknum sínum í 1 af 3 hópnum sem fengu hefðbundna meðferð, áður en slembiröðun fór fram. Sjúklingar fengu fyrirfram völdu meðferðina ef þeim var ekki slembiraðað á azasitidín. Meðal skilyrða fyrir þátttöku í rannsókninni var að sjúklingar þurftu að hafa 0-2 á ECOG frammistöðumati og miðlungsmikla eða litla hættu á frumuerfðafræðilegum frávikum. Aðalendapunktur rannsóknarinnar var heildarlifun.

Azasitidín var gefið undir húð í skammtinum 75 mg/m²/sólarhring í 7 daga sem fylgt var eftir með hvíldartímabili í 21 sólarhring (28 daga meðferðarlota) og var miðgildi fjölda meðferðarlota 6 lotur (á bilinu 1 til 28). Miðgildi hjá sjúklingum sem fengu bestu stuðningsumönnun eina sér var 3 lotur (á bilinu 1 til 20). Hjá sjúklingum sem fengu litla skammta af cýtarabíni var miðgildið 4 lotur (á bilinu 1 til 25) og hjá sjúklingum sem fengu staðlaða öfluga krabbameinslyfjameðferð var miðgildið 2 lotur (á bilinu 1 til 3 upphafslootur og 1 til 2 upprætíngarlootur (e. consolidation cycles)).

Upphafsgildi fyrir einstakar breytur voru sambærileg í hópnum sem fengu azasítidín hópnum sem fengu hefðbundna umönnun. Miðgildi aldurs þátttakendanna var 75,0 ár (á bilinu 64 til 91 ár), 75,2% voru hvítir og 59,0% voru karlar. Við upphaf rannsóknarinnar voru 60,7% flokkaðir með AML sem ekki var skilgreint að öðru leyti; 32,4% með AML ásamt breytingum tengdum mergmisþroska; 4,1% með æxlisvöxt í merg sem tengdist meðferð og 2,9% með AML ásamt endurteknum erfðafræðilegum frávikum samkvæmt flokkun Alþjóðaheilbrigðisstofnunarinnar.

Í greiningu á hópnum sem ætlunin var að meðhöndla, á 488 sjúklingum (241 sem fengu azasítidín og 247 sem fengu hefðbundna umönnun) var miðgildi lifunar í tengslum við meðferð með azasítidíni 10,4 mánuðir samanborið við 6,5 mánuði hjá þeim sem fengu hefðbundna umönnun og var munurinn 3,8 mánuðir með lagskiptu „log-rank“ p-gildi 0,1009 (tvíhliða). Áhættuhlutfall fyrir áhrif meðferðarinnar var 0,85 (95% CI=0,69; 1,03). Tíðni eins árs lifunar var 46,5% hjá sjúklingum sem fengu azasítidín samanborið við 34,3% hjá sjúklingum sem fengu hefðbundna umönnun.



Samkvæmt Cox PH líkani sem var aðlagð að fyrirfram skilgreindum þáttum varðandi horfur í upphafi var áhættuhlutfallið fyrir azasítidín samanborið við hefðbundna umönnun 0,80 (95% CI = 0,66; 0,99; p=0,0355).

Að auki, þrátt fyrir að rannsóknin hafi ekki verið nægilega öflug til að sýna fram á tölfræðilega marktækan mun við samanburð á azasítidíni og hópnum sem fengu fyrirfram völdu hefðbundnu umönnunina var lifun sjúklinganna sem fengu meðferð með azasítidíni lengri samanborið við hefðbundnu umönnunarmöguleikana, bestu stuðningsumönnun eina sér og litla skammta af cýtarabíni ásamt bestu stuðningsumönnun og var svipuð samanborið við staðlaða öfluga krabbameinslyfjameðferð ásamt bestu stuðningsumönnun.

Í öllum fyrirfram skilgreindum undirhópum m.t.t. aldurs [< 75 ára og ≥ 75 ára), kyns, kynstofns, ECOG frammistöðumats (0, 1 eða 2), frumuerfðafræðilegrar áhættu við upphaf rannsóknarinnar (miðlungsmikillar eða lítillar), landfræðilegrar staðsetningar, flokkunar Alþjóðaheilbrigðisstofnunarinnar á AML (þ.m.t. AML ásamt breytingum tengdum mergmisþroska), fjölda hvíttra blóðkorna við upphaf rannsóknar ($\leq 5 \times 10^9/l$ og $> 5 \times 10^9/l$), fjölda beinmergskímfrumna við upphaf rannsóknar ($\leq 50\%$ og $> 50\%$) og fyrri sögu um heilkenni mergmisþroska] var tilhneiging til ávinnings af azasítidíni með tilliti til heildarlifunar. Í nokkrum fyrirframskilgreindum undirhópum var áhættuhlutfall heildarlifunar tölfræðilega marktækt þ.m.t. hjá sjúklingum með litla frumerfðafræðilega áhættu, sjúklingum með AML með breytingum tengdum mergmisþroska, sjúklingum < 75 ára, kvenkyns sjúklingum og hvítum sjúklingum.

Blóðfræðileg og frumuerfðafræðileg svörun var metin af rannsakandanum og af óháðu skoðunarnefndinni og voru niðurstöður svipaðar. Heildartíðni svörunar (fullkomin rénun [CR] + fullkomin rénun með ófullkominni fjölgun blóðfrumna [CRi]) samkvæmt mati óháðu skoðunarnefndarinnar var 27,8% í hópnum sem fékk azasítidín og 25,1% í samanlagða hópnum sem fékk hefðbundna umönnun ($p=0,5384$). Hjá sjúklingum sem náðu CR eða CRi, var miðgildi tímalengdar rérunar 10,4 mánuðir (95% CI = 7,2; 15,2) fyrir þá sem fengu azasítidín og 12,3 mánuðir (95% CI = 9,0; 17,0) fyrir þá sem fengu hefðbundna umönnun. Einnig var sýnt fram á ávinning með tilliti til lifunar hjá sjúklingum sem ekki höfðu náð fullkominni svörun við azasítidín, samanborið við hefðbundna umönnun.

Við meðferð með azasítidíni jókst fjöldi blóðfrumna í blóði og þörfin fyrir gjöf rauðra blóðkorna og blóðflagna minnkaði. Sjúklingur sem hafði fengið rauð blóðkorn eða blóðflögur einu sinni eða oftár undanfarna 56 daga þegar slembiröðun fór fram eða á undanförunum 8 vikum fyrir slembiröðun var skilgreindur sem háður gjöf rauðra blóðkorna eða blóðflagna við upphaf rannsóknarinnar. Sjúklingur var skilgreindur sem óháður gjöf rauðra blóðkorna og blóðflagna meðan á meðferðartímabilinu stóð ef hann hafði ekki fengið nein rauð blóðkorn eða blóðflögur í 56 daga samfelld meðan á tilkynningartímabilinu stóð.

Af sjúklingunum í hópnum sem fékk azasítidín og voru háðir gjöf rauðra blóðkorna við upphaf rannsóknarinnar urðu 38,5% (95% CI = 31,1; 46,2) óháðir gjöf rauðra blóðkorna á meðferðartímabilinu, samanborið við 27,6% (95% CI = 20,9; 35,1) sjúklinga í samanlögðum hópnum sem fengu hefðbundna umönnun. Hjá sjúklingum sem voru háðir gjöf rauðra blóðkorna við upphaf rannsóknarinnar og urðu óháðir gjöf rauðra blóðkorna meðan á meðferð stóð, var miðgildi þess tíma sem þeir voru óháðir gjöf rauðra blóðkorna 13,9 mánuðir í hópnum sem fékk azasítidín en náðist ekki í hópnum sem fékk hefðbundna umönnun.

Af sjúklingunum í hópnum sem fékk azasítidín og voru háðir gjöf blóðflagna við upphaf rannsóknarinnar urðu 40,6% (95% CI = 30,9; 50,8) óháðir gjöf blóðflagna á meðferðartímabilinu, samanborið við 29,3% (95% CI = 19,7; 40,4) sjúklinga í samanlögðum hópnum sem fengu hefðbundna umönnun. Hjá sjúklingum sem voru háðir gjöf blóðflagna við upphaf rannsóknarinnar og urðu óháðir gjöf blóðflagna meðan á meðferð stóð, var miðgildi þess tíma sem þeir voru óháðir gjöf blóðflagna 10,8 mánuðir í hópnum sem fékk azasítidín og 19,2 mánuðir í hópnum sem fékk hefðbundna umönnun.

Heilsutengd lífsgæði (e. Health- Related Quality of Life (HRQoL)) voru metin með EORTC QLQ-C30 spurningalistanum (e. European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire). HRQoL niðurstöður var hægt að greina hjá undirhópum í heildarrannsóknarhópnum. Þó að það séu takmarkanir á greiningunni, benda fyrirliggjandi upplýsingar til þess að sjúklingar upplifi ekki mikilvæga minnkun lífsgæða meðan á meðferð með azasítidíni stendur.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Eftir að stakur 75 mg/m² skammtur af azasítidíni var gefinn undir húð, frásogaðist lyfið hratt og var hámarksstyrkur azasítidíns í blóðvökva 750 ± 403 ng/ml 0,5 klst. eftir lyfjagjöf (fyrsti sýnistökupunktur). Heildaraðgengi azasítidíns eftir gjöf undir húð samanborið við gjöf í bláæð (stakra 75 mg/m² skammta) var u.þ.b. 89% byggt á svæðinu undir ferlinum (AUC).

Svæðið undir ferlinum og hámarksþéttni í plasma (C_{max}) eftir gjöf azasítidíns undir húð voru í um það bil réttum hlutföllum þegar skammtar voru á bilinu 25 til 100 mg/m².

Dreifing

Í kjölfar lyfjagjafar í bláæð var meðal dreifingarrúmmálið 76 ± 26 l og almenn úthreinsun var 147 ± 47 l/klst.

Umbrot

Samkvæmt *in vitro* rannsóknarniðurstöðum virðist umbrot azasítidíns ekki eiga sér stað fyrir tilstuðlan sýtókróms P450 ísóensíma (CYPs), UDP-glúkúrónósýl-transferasa (UGTs), súlfótransferasa (SULTs) eða glútatíón-transferasa (GSTs).

Azasítidín verður fyrir sjálfkrafa vatnsrofi og amínósviptingu fyrir tilstuðlan cytidín afamínasa. Í S9 ögnum í lifur manna var myndun umbrotsefna óháð NADPH sem bendir til þess að umbrot azasítidíns hafi ekki orðið fyrir tilstuðlan sýtókróm P450 ísóensíma. *In vitro* rannsókn á azasítidíni með ræktuðum lifrarfrumum úr mönnum gefur til kynna að azasítidín örvi ekki CYP 1A2, 2C19, 3A4 eða 3A5 við 1,0 µM til 100 µM styrk (þ.e. allt að u.þ.b. 30-falt hærri en styrk sem unnt er að ná fram við klínískar aðstæður). Í rannsóknum sem gerðar voru til að meta hömlun ýmissa P450 ísóensíma (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4) olli azasítidín ekki hömlun við styrk sem var allt að 100 µM. Því er ólíklegt að azasítidín hafi hvetjandi eða hamlandi áhrif á CYP ensím við blóðvökvastyrk sem unnt er að ná við klínískar aðstæður.

Brotthvarf

Azasítidín hreinsast hratt út úr blóðvökva og meðal helmingunartími brotthvarfs (t_½) eftir lyfjagjöf undir húð nam 41 ± 8 mínútum. Engin uppsöfnun á sér stað eftir 75 mg/m² gjöf af azasítidíni undir húð daglega í 7 daga. Útskilnaður með þvagi er helsta brotthvarfsleið azasítidíns og/eða umbrotsefna þess. Í kjölfar lyfjagjafar ¹⁴C-azasítidíns í bláæð kom 85% gefins geislavirks skammts fram í þvagi og eftir gjöf undir húð kom 50% gefins geislavirks skammts fram í þvagi, en < 1% kom fram í hægðum.

Sérstakir hópar

Áhrif skertrar lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2), kyns, aldurs eða kynþáttar á lyfjahvörf azasítidíns hafa ekki verið formlega rannsökuð.

Skert nýrnastarfsemi

Skert nýrnastarfsemi hefur engin meiriháttar áhrif á lyfjahvörf m.t.t. útsetningar fyrir azasítidíni eftir gjöf stakra og endurtekinna skammta undir húð. Eftir gjöf staks 75 mg/m² skammts undir húð hækkuðu meðalgildi útsetningar (AUC og C_{max}) hjá einstaklingum með vægt, miðlungsmikið og verulega skerta nýrnastarfsemi um 11-21%, 15-27% og 41-66%, talið upp í sömu röð, samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Engu að síður var útsetning á sama almenna bili útsetningar og fram kom hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Azasítidín má gefa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi án aðlögunar upphafs-skammts að því gefnu að sjúklingarnir séu undir nákvæmu eftirliti hvað varðar eiturvirkni, þar sem azasítidín og/eða umbrotsefni þess skiljast fyrst og fremst út gegnum nýrun.

Lyfjaerfðafræði

Áhrif fjölvirkni þekktra cytidín afamínasa á umbrot azasítidíns hafa ekki verið formlega rannsökuð.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Azasítidín stuðlar bæði að genastökkbreytingum og litningavillum í frumkerfum baktería og spendýra *in vitro*. Hugsanleg krabbameinsvaldandi áhrif azasítidíns voru metin hjá músum og rottum. Azasítidín stuðlaði að myndun æxla í blóðmyndunarkerfi kvenkyns músa þegar það var gefið í kviðarhol 3 sinnum í viku í 52 vikur. Aukið nýgengi æxla kom fram í eitlum og grisjufrumum, lungum, brjóstkiðli og húð hjá músum sem fengu azasítidín með lyfjagjöf í kviðarhol í 50 vikur. Rannsókn á æxlismyndun hjá rottum sýndi fram á aukið nýgengi æxla í eistum.

Rannsóknir sem gerðar voru á snemmkomnum eiturverkunum á fósturvísu hjá músum sýndi fram á 44% tíðni dauða fósturvísa í móðurkviði (aukið endursog) í kjölfar stakrar inndælingar í kviðarhol af azasítidíni meðan á myndun líffæra stóð. Þroskafrávik í heila hafa komið fram hjá músum sem fengu azasítidín þegar eða áður en harði gómurinn lokaðist. Hjá rottum olli azasítidín engum aukaverkunum þegar það var gefið áður en fósturvísir festist í legi en það hafði greinilega eiturverkandi áhrif þegar það var gefið meðan á líffæramyndun stóð. Fósturfrávik meðan á myndun líffæra stóð hjá rottum voru meðal annars: Frávik í miðtaugakerfi (útheili/heilahaul), frávik á útlimum (útlímasmæð, klumbufótur, fingur eða tær fast saman, vöntun tóa eða fingra) og fleiri frávik (augnsmæð, óvenju lítill neðri kjálki, kviðveggsrof, bjúgur og frávik á rifbeinum).

Þegar azasítidín var gefið karlkyns músum fyrir mökun við kvenkyns mýs sem ekki höfðu fengið lyfið dróg úr frjósemi og afkvæmi dóu á síðari fósturvísaskeiðum og eftir fæðingu. Meðferð á karlkyns rottum olli minni þyngd eistna og eistnalypa, minnkuðu sáðfrumumagni, lægri meðgöngutíðni, fjölgun afbrigðilegra fósturvísa og dauða fleiri fósturvísa hjá kvendýrum eftir mökun (sjá kafla 4.4).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól (E421)

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

Órofið hettuglas með stofni

3 ár

Eftir blöndun

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika blandaðs lyfs við 25°C í 60 mínútur og við 2°C til 8°C í 8 klst. þegar Azacitidine Accord er blandað með vatni fyrir stungulyf sem ekki hefur verið í kæli.

Auka má geymsluþol blandaðs lyfs með því að blanda lyfið með vatni fyrir stungulyf sem hefur verið í kæli (2°C til 8°C). Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika blandaðs lyfs í 22 klst. við 2°C til 8°C þegar Azacitidine Accord er blandað með vatni fyrir stungulyf sem hefur verið í kæli (2°C til 8°C).

Frá örverufræðilegu sjónarmiði ætti að nota blandað lyfið tafarlaust. Ef það er ekki notað tafarlaust eru geymslutími og ástand við notkun á ábyrgð notanda og tíminn má ekki vera lengri en 8 klst við 2°C til 8°C þegar lyfið er blandað með vatni fyrir stungulyf sem ekki hefur verið í kæli og ekki lengri en 22 klst. þegar lyfið er blandað með vatni fyrir stungulyf sem hefur verið í kæli (2°C til 8°C).

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Órofin hettuglös

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Blönduð dreifa

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Litlaust hettuglas úr gleri af gerð I, lokað með bítýl gúmmítappa og álinnsigli með plasthnappi, sem inniheldur 100 mg af azasítidíni.

Pakkingastærðir: 1 hettuglas.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Ráðleggingar varðandi örugga meðhöndlun

Azacitidine Accord er frumudrepani lyf og eins og á við um aðrar efnasamsetningar sem hugsanlega valda eiturvirkni skal gæta varúðar við meðhöndlun og blöndun azasítidín dreifa. Beita þarf þeim reglum sem gilda um rétta meðferð og förgun krabbameinslyfja.

Ef blönduð azasítidín dreifa kemst í snertingu við húð skal undireins hreinsa húðina vandlega með sápu og vatni. Ef blandan kemst í snertingu við slímhúð skal hún undireins skoluð vandlega með vatni.

Blöndunarferli

Azacitidine Accord á að blanda með vatni fyrir stungulyf. Auka má geymsluþol blandaðs lyfs með því að blanda lyfið með vatni fyrir stungulyf sem hefur verið í kæli (2°C til 8°C). Nánari upplýsingar um geymslu blandaðs lyfs fara hér á eftir.

1. Eftirfarandi hluti þarf að taka til:
Hettuglas(glös) með azasítidíni; hettuglas(glös) með vatni fyrir stungulyf; skurðaðgerðarhanska sem ekki hafa verið dauðhreinsaðir; þurrkur vættar alkóhóli og 5 ml sprautur til inndælingar með nálum.
2. Draga skal 4 ml af vatni fyrir stungulyf upp í sprautuna og gætið þess að þrýsta fyrst út öllu lofti sem kann að hafa lokast inni í sprautunni.
3. Nálinni á sprautunni sem inniheldur 4 ml af vatni skal stinga gegnum gúmmílokið á azasítidín hettuglasinu og síðan skal sprauta vatni fyrir stungulyf í hettuglasið.
4. Þegar sprautan og nálín hafa verið fjarlægðar skal hrista hettuglasið kröftuglega uns dreifan er orðin jöfn og skýjuð. Eftir blöndun á hver ml dreifunnar að innihalda 25 mg af azasítidíni (100 mg/4 ml). Blandað efnið er einsleit, skýjuð dreifa, laus við kekki. Fleygja skal lausninni ef í henni er að finna stórar agnir eða kekki. Ekki má sía dreifuna eftir blöndun þar sem það gæti fjarlægt virka efnið. Hafa verður í huga að síur eru til staðar í sumum millistykki, oddum (spikes) og lokuðum kerfum: því má ekki nota slíkan búnað til lyfjagjafar eftir blöndun.
5. Hreinsa skal gúmmílokið og setja nýja sprautu með nál í hettuglasið. Síðan skal snúa hettuglasinu á hvolf og ganga úr skugga um að oddurinn á nálinni sé undir yfirborði vökvans. Toga skal sprautubulluna svo til baka til að ná upp hæfilegu magni af lyfinu í rétta stærð af skammti og losið jafnframt burt úr sprautunni það loft sem kann að hafa lokast inni í henni. Síðan skal draga sprautuna með nálinni upp úr hettuglasinu og farga nálinni.
6. Festa skal svo nýja nál til inndælingar undir húð (mælt er með víddinni 25) tryggilega við sprautuna. Ekki skal þrýsta lyfi í gegnum nálina fyrir inndælingu, til að draga úr hættu á aukaverkunum á stungustaðnum.
7. Þegar þörf er á fleiri en 1 hettuglasi skal endurtaka öll skref sem nefnd eru hér á undan vegna undirbúnings dreifunnar. Sé um að ræða skammtastærðir þar sem þörf er á fleiri en 1 hettuglasi, þá skyldi skipta hverjum skammti jafnt upp, s.s. 150 mg skammtur = 6 ml, 2 sprautur með 3 ml í hvorri sprautu. Vegna þess að ákveðið magn verður eftir í hettuglasinu og nálinni er ekki víst að hægt sé að draga alla dreifuna úr hettuglasinu.

8. Innihaldi skömmtunarsprautunnar verður að endurdreifa rétt fyrir lyfjagjöf. Leyfa skal sprautunni sem fyllt er með blönduðu dreifunni að ná u.þ.b. 20°C-25°C hita í allt að 30 mínútur fyrir lyfjagjöf. Líði lengri tími en sem nemur 30 mínútum skal dreifunni fleygt og nýr skammtur blandaður. Við endurdreifingu skal velta sprautunni kröftuglega milli lófanna uns blandan er orðin samleit og skýjuð að sjá. Fleygja skal lausninni ef í henni er að finna stórar agnir eða kekki.

Geymsla blandaðs lyfs

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

Útreikningar stakra skammta

Heildarskammtastærð samkvæmt yfirborði líkamans (BSA) má finna út samkvæmt eftirfarandi útreikningum:

$$\text{Heildarskammtastærð (mg)} = \text{Skammtur (mg/m}^2\text{)} \times \text{BSA (m}^2\text{)}$$

Taflan hér fyrir neðan fylgir aðeins sem dæmi um hvernig reikna megi út skammtastærðir með azasítidíni þegar gengið er út frá meðalgildi BSA, 1,8 m².

<u>Skammtur með mg/m²</u> <u>(% af byrjunarskammti</u> <u>sem mælt er með)</u>	<u>Heildarskammtur sem</u> <u>miðast við</u> <u>BSA-gildi 1,8 m²</u>	<u>Fjöldi hettuglasa sem</u> <u>þarf</u>	<u>Heildarmagn</u> <u>blandaðrar dreifu sem</u> <u>þarf</u>
75 mg/m ² (100%)	135 mg	2 hettuglös	5,4 ml
37,5 mg/m ² (50%)	67,5 mg	1 hettuglas	2,7 ml
25 mg/m ² (33%)	45 mg	1 hettuglas	1,8 ml

Aðferð við lyfjagjöf

Blönduðu Azacitidine Accord skal sprauta undir húð (setjið nálina inn frá 45-90° horni) með nál af víddinni 25 í upphandlegg, læri eða kvið.

Skömmtum sem eru stærri en 4 ml skal sprautað á tvo mismunandi staði á líkamanum.

Skipta þarf reglulega um stungustaði. Hverja inndælingu skal framkvæma í að minnsta kosti 2,5 cm fjarlægð frá þeirri síðustu og aldrei má sprauta á staði sem eru aumir, marðir, rauðir eða hafa harðnað.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1413/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (www.lyfjastofnun.is)

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisföng framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Accord Healthcare Limited
Sage House
319, Pinner Road
North Harrow
Middlesex HA1 4HF
Bretland

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200, Pabianice,
Pólland

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Azacitidine Accord 25 mg/ml stungulyfsstofn, dreifa azasítidín

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 100 mg azasítidín. Eftir blöndun inniheldur hver ml af dreifu 25 mg azasítidín.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig mannítól.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn, dreifa.
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Eingöngu einnota. Hristið dreifuna duglega fyrir lyfjagjöf.
Til notkunar undir húð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MED ÞARF

Frumudrepandi

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1413/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskytt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁLETRUN HETTUGLASS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Azacididine Accord 25 mg/ml stungulyfsstofn, dreifa
azasítidín
Til notkunar undir húð (s.c.)

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

100 mg

6. ANNAÐ

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Azacitidine Accord 25 mg/ml stungulyfsstofn, dreifa azasítidín

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Azacitidine Accord og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Azacitidine Accord
3. Hvernig nota á Azacitidine Accord
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Azacitidine Accord
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Azacitidine Accord og við hverju það er notað

Upplýsingar um Azacitidine Accord

Azacitidine Accord er krabbameinslyf sem tilheyrir flokki lyfja sem nefnd eru „andmetabólítar“. Azacitidine Accord inniheldur virka efnið „azasítidín“.

Við hverju Azacitidine Accord er notað

Azacitidine Accord er notað fyrir fullvaxta einstaklinga í hópi þeirra sem geta ekki fengið beinmergsígræðslu við meðhöndlun á:

- alvarlegum mergmisþroska (MDS).
- langvinnu mergfrumuhvítblæði (CMML).
- bráðu kyrningahvítblæði (AML).

Þetta eru sjúkdómar sem hafa áhrif á beinmerg og geta truflað eðlilega myndun blóðkorna.

Verkun Azacitidine Accord

Azacitidine Accord verkar með því að koma í veg fyrir vöxt krabbameinsfrumna. Azasítidín fer inn í genin í frumum líkamans (ríbósakjarnsýru (RNA) og deoxýríbósakjarnsýru (DNA)). Talið er að það verki með því að breyta því hvernig frumurnar fá genin til að starfa og hætta að starfa og einnig með því að stöðva myndun RNA og DNA í frumum. Þessi verkun er talin geta stöðvað myndun og vöxt óeðlilegra blóðkorna sem valda mergmisþroska í beinmergnum og drepið krabbameinsfrumur þegar um hvítblæði er að ræða.

Talaðu við lækninn eða hjúkrunarfræðinginn ef þú hefur spurningar um hvernig Azacitidine Accord verkar eða hvers vegna lyfinu hefur verið ávísað fyrir þig.

2. Áður en byrjað er að nota Azacitidine Accord

Ekki má nota Azacitidine Accord

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir azasítidíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með langt fram gengið lifrarkrabbamein.
- ef þú ert með barn á brjósti.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Azacitidine Accord er notað:

- ef þú ert með minnkað magn af blóðflögum eða rauðum eða hvítum blóðkornum
- ef þú ert með nýrnasjúkdóm
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm
- ef þú ert með eða hefur haft hjartasjúkdóm, hefur fengið hjartaáfall eða hefur sögu um lungnasjúkdóm.

Blóðrannsókn

Þú ferð í blóðrannsókn áður en meðferðin með Azacitidine Accord hefst og við upphaf hvers meðferðarskeiðs (sem kallast 'lota'). Þetta er gert til þess að ganga úr skugga um að þú sért með nægilegt magn af blóðkornum og að lifur og nýru starfi rétt.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Azacitidine Accord fyrir börn og unglinga yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Azacitidine Accord

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta þarf að gera þar sem Azacitidine Accord kann að hafa áhrif á starfsemi annarra lyfja í líkamanum. Auk þess geta önnur lyf haft áhrif á starfsemi Azacitidine Accord í líkamanum.

Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi

Meðganga

Þú átt ekki að taka Azacitidine Accord meðan á meðgöngu stendur, þar sem lyfið getur skaðað barnið. Notið örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og áfram allt að 3 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Segðu læknum þínum undireins ef þú verður þunguð meðan á meðferð stendur.

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Brjóstgjöf

Þú mátt ekki vera með barn á brjósti ef þú notar Azacitidine Accord. Ekki er þekkt hvort lyfið skilst út í brjóstamjólk.

Frjósemi

Karlmenn ættu ekki að geta börn meðan þeir fá meðferð með Azacitidine Accord. Notið örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með lyfinu stendur og áfram allt að 3 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Óskirðu eftir að fá varðveitt sæði skaltu tala um það við lækinn áður en meðferðin hefst.

Akstur og notkun véla

Ekki aka eða stjórna nokkrum vélum eða tækjum ef þú finnur fyrir aukaverkunum, svo sem þreytu.

3. Hvernig nota á Azacitidine Accord

Áður en þér er gefið Azacitidine Accord mun lækinn gefa þér viðbótarlyf til að koma í veg fyrir flökurleika og uppköst við upphaf hverrar meðferðarlotu.

- Ráðlagður skammtur er 75 mg á m² yfirborðs líkamans. Lækinn mun ákveða skammtinn af lyfinu eftir almennu ástandi þínu, hæð og þyngd. Lækinn athugar og metur framvinduna og hann kann að breyta skammtastærðinni fyrir þig telji hann þörf á því
- Azacitidine Accord er gefið á hverjum degi í eina viku og síðan verður 3 vikna hlé. Þessi „meðferðarlota“ er endurtekin á 4 vikna fresti. Þú færð að öllu jöfnu 6 meðferðarlotur.

Lyfið er gefið með inndælingu undir húð og annast lækni eða hjúkrunarfræðingur það. Það er gefið undir húð á læri, maga eða upphandlegg.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Gerðu læknum undireins viðvart ef þú verður var/vör við aukaverkanir af eftirfarandi toga:

- **Syfju, skjálfta, gulu, þaninn kvið og marbletti sem koma auðveldlega.** Þetta geta verið einkenni lifrabilunar sem getur verið lífshættuleg.
- **Þrota á fótleggjum og fótum, bakverk, minnkuð þvaglát, aukinn þorsta, hraðan hjartslátt, sundl og ógleði, uppköst eða minnkaða matarlyst og tilfinningu um ringlun, eirðarleysi eða þreytu.** Þetta geta verið einkenni nýrnabilunar sem getur verið lífshættuleg.
- **Hiti.** Orsökina gæti verið sýking sem aftur stafar af lágu hlutfalli hvítra blóðkorna og sem getur verið lífshættuleg.
- **Verkur fyrir brjósti eða andnauð, e.t.v. samfara hita.** Þetta getur stafað af sýkingu í lunga, þ.e. „lungnabólgu“ sem getur verið lífshættuleg.
- **Blæðing.** T.d. blóð í hægðum sem stafar af blæðingu í maga eða meltingarvegi, eða t.d. blæðing innan höfuðkúpu. Þetta geta verið einkenni um of fáar blóðflögur í blóðinu.
- **Öndunarerfiðleikar, bólgnar varir, kláði eða útbrot.** Þetta kunna að vera ofnæmisviðbrögð.

Aðrar aukaverkanir eru:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Fækkun á rauðum blóðkornum (blóðleysi). Þú kannt að finna fyrir þreytu og fölvu.
- Fækkun á hvítum blóðkornum. Þessu getur fylgt hiti. Þú ert einnig næmari fyrir sýkingum.
- Blóðflagnafæð. Þú ert í meiri hættu á að blæða eða fá marbletti.
- Hægðatregða, niðurgangur, ógleði, uppköst.
- Lungnabólga.
- Brjóstverkur, mæði.
- Þreytutilfinning (þreyta).
- Roði, verkur eða viðbrögð á stungustað í húð.
- Minnkuð matarlyst.
- Liðverkir.
- Marblettir.
- Útbrot.
- Rauðir eða purpuralitir dílar undir húðinni.
- Verkur í maga (kviðverkur).
- Kláði.
- Hiti.
- Sárindi í nefi og hálsi.
- Svimi.
- Höfuðverkur.
- Erfiðleikar með svefn (svefnleysi).
- Blóðnasir.
- Vöðvaverkir.
- Máttleysi (þróttleysi).
- Þyngdartap.
- Lág gildi kalíums í blóði.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Blæðing í höfði.
- Bakteríusýking í blóði (sýklasótt). Þetta getur stafað af fækkun hvítra blóðkorna í blóði.
- Beinmergsbilun. Bilunin getur valdið fækkun/lækkun rauðra og hvítra blóðkorna ásamt blóðflögufæð.
- Blóðleysi þar sem fjöldi rauðra og hvítra blóðkorna er lækkaður ásamt fækkun blóðflagna.
- Þvagfærasýking.
- Veirusýking sem veldur blöðruútbrotum (áblásturssótt).
- Blæðing úr gómum, blæðing í maga eða meltingarvegi, blæðing á gyllinæðarsvæðinu af völdum raufaræðahnúta (gyllinæðarblæðing), blæðing í auga, blæðing undir húð eða í húðinni (margúll).
- Blóð í þvagi.
- Sár í munni eða á tungu.
- Húðbreytingar þar sem sprautað er. Meðtalið bólga, harður hnúður, mar, blæðing í húð (margúll), útbrot, kláði og breytingar á húðlit.
- Roði á húð.
- Húðsýking (húðbeðsbólga).
- Sýking í nefi og hálsi eða hálsbólga.
- Særindi í nefi, nefrennsli eða skútabólga.
- Hár eða lágur blóðþrýstingur (háþrýstingur eða lágþrýstingur).
- Mæði við hreyfingu.
- Verkur í hálsi og barkakýli.
- Meltingartruflanir.
- Svefnhöfgi.
- Almenn vanlíðunartilfinning.
- Kvíði.
- Ringlun.
- Hárlos.
- Nýrnabilun.
- Vökvaskortur.
- Hvít skán á tungu, innan á kinnum og stundum uppi í gómi, á tannholdi og hálseitlum (sveppasýking í munni).
- Yfirlið.
- Blóðþrýstingsfall í uppréttri stöðu (stöðutengdur lágþrýstingur) sem veldur sundli þegar sest er upp úr liggjandi stöðu eða staðið er upp.
- Syfja, svefnþrunging (svefnhöfgi).
- Blæðing vegna æðaleggjar.
- Sjúkdómur sem hefur áhrif á garnir sem getur valdið hita, uppköstum og kviðverkjum (sarpabólga).
- Vökvi umhverfis lungun (vökvi í fleiðruholi).
- Hrollur.
- Vöðvakippir.
- Upphleypt útbrot með kláða í húð (ofsakláði).
- Vökvasöfnun umhverfis hjartað (útflæði úr gollurshúsi).

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Ofnæmisviðbrögð.
- Skjálfti.
- Lifrabilun.
- Stórir plómulitaðir, upphleyptir sársaukafullir flekkir á húð ásamt hita.
- Sársaukafull sár á húð (ákomudrep).
- Bólga í þekjunni umhverfis hjartað (gollurshússbólga)

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- Þurr hósti.
- Sársaukalaus þroti í fingrum þ.e. kylfufingur.
- Æxlislýsuheilkenni – efnaskiptatruflanir sem geta átt sér stað meðan á krabbameinslyfjameðferð stendur og stundum jafnvel án meðferðar. Þessar truflanir verða vegna niðurbrotsefna deyjandi krabbameinsfrumna og geta falið í sér eftirfarandi breytingar á efnasamsetningu blóðs: hækkun kalíums, fosfórs og þvagsýru og kalsíumlækkun. Þetta getur leitt til breytinga á nýrnastarfsemi og hjartslætti, valdið krömpum og jafnvel dauða.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- Sýking í djúpum lögum húðarinnar sem dreifist hratt, eyðileggur húð og vefi og getur verið lífshættuleg (drepmyndandi fellsbólga).

Tilkynning aukaverkana

Látid lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Azacitidine Accord

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á áletrun og öskju hettuglassins. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Læknirinn þinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingur eru ábyrgir fyrir geymslu Azacitidine Accord. Þeir eru einnig ábyrgir fyrir rétttri notkun og förgun ónotaðra leifa af Azacitidine Accord.

Fyrir óopnuð hettuglös af lyfinu eru engin sérstök fyrirmæli um geymsluaðstæður.

Þegar lyfið er notað strax

Þegar dreifan hefur verið útbúin skal nota hana innan 60 mínútna.

Þegar lyfið er notað síðar

Ef Azacitidine Accord dreifan er útbúin með því að nota vatn fyrir stungulyf sem ekki hefur verið geymt í kæli verður að setja hana í kæli (2°C - 8°C) strax eftir að hún hefur verið útbúin og geyma hana þar í að hámarki 8 klukkustundir.

Ef Azacitidine Accord dreifan er útbúin með því að nota vatn fyrir stungulyf sem hefur verið geymt í kæli (2°C - 8°C) verður að setja hana í kæli (2°C - 8°C) strax eftir að hún hefur verið útbúin og geyma hana þar í að hámarki 22 klukkustundir.

Gefa þarf dreifunni allt að 30 mínútur til að ná stofuhita (20°C - 25°C) áður en hún er notuð.

Ef stórar agnir eru til staðar í dreifunni skal farga henni.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Azacitidine Accord inniheldur

- Virka innihaldsefnið er azasitidín. Eitt hettuglas inniheldur 100 mg azasitidín. Eftir blöndun við 4 ml af vatni fyrir stungulyf inniheldur blönduð lausn 25 mg/ml azasitidín.
- Annað innihaldsefni er mannitol (E421).

Lýsing á útliti Azacitidine Accord og pakkningastærðir

Azacitidine Accord er hvítur stungulyfsstofn, dreifa og fæst í hettuglasi sem inniheldur 100 mg af azasítidíni. Hver pakkning inniheldur eitt hettuglas af Azacitidine Accord.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Accord Healthcare Limited,
Sage House, 319 Pinner Road, North Harrow,
Middlesex, HA1 4HF,
Bretland

Eða

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

Eða

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (www.lyfjastofnun.is). Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

<-----

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Ráðleggingar varðandi örugga meðhöndlun

Azacitidine Accord er frumudrepandi lyf og eins og á við um aðrar efnasamsetningar sem hugsanlega valda eiturvirkni skal gæta varúðar við meðhöndlun og blöndun azasítidín dreifa. Beita þarf þeim reglum sem gilda um rétta meðferð og förgun krabbameinslyfja.

Ef blönduð azasítidín dreifa kemst í snertingu við húð skal undireins hreinsa húðina vandlega með sápu og vatni. Ef blandan kemst í snertingu við slímhúð skal hún undireins skoluð vandlega með vatni.

Ósamræmanleiki

Þessu lyfi má ekki blanda saman við önnur lyf að undanteknum þeim sem talin er upp hér á eftir (sjá „Blöndunarferli”).

Blöndunarferli

Azacitidine Accord á að blanda með vatni fyrir stungulyf. Auka má geymsluþol blandaðs lyfs með því að blanda lyfið með vatni fyrir stungulyf sem hefur verið í kæli (2°C til 8°C). Nánari upplýsingar um geymslu blandaðs lyfs fara hér á eftir.

1. Eftirfarandi hluti þarf að taka til:
Hettuglas(glös) með azasítidíni; hettuglas(glös) með vatni fyrir stungulyf; skurðaðgerðarhanska sem ekki hafa verið dauðhreinsaðir; þurrkur vættar alkóhóli og 5 ml sprautur til inndælingar með nálum.
2. Draga skal 4 ml af vatni fyrir stungulyf upp í sprautuna og gætið þess að þrýsta fyrst út öllu lofti sem kann að hafa lokast inni í sprautunni.
3. Nálinni á sprautunni sem inniheldur 4 ml af vatni skal stinga gegnum gúmmílokið á azasítidín hettuglasinu og síðan skal sprauta vatni fyrir stungulyf í hettuglasið.
4. Þegar sprautan og nálin hafa verið fjarlægðar skal hrísta hettuglasið kröftuglega uns dreifan er orðin jöfn og skýjuð. Eftir blöndun á hver ml dreifunnar að innihalda 25 mg af azasítidíni (100 mg/4 ml). Blandað efnið er einsleit, skýjuð dreifa, laus við kekki. Fleygja skal lausninni ef í henni er að finna stórar agnir eða kekki. Ekki má sía dreifuna eftir blöndun þar sem það gæti fjarlægt virka efnið. Hafa verður í huga að síur eru til staðar í sumum millistykki, oddum (spikes) og lokuðum kerfum; því má ekki nota slíkan búnað til lyfjagjafar eftir blöndun.
5. Hreinsa skal gúmmílokið og setja nýja sprautu með nál í hettuglasið. Síðan skal snúa hettuglasinu á hvolf og ganga úr skugga um að oddurinn á nálinni sé undir yfirborði vökvans. Toga skal sprautubulluna svo til baka til að ná upp hæfilegu magni af lyfinu í rétta stærð af skammti og losið jafnframt burt úr sprautunni það loft sem kann að hafa lokast inni í henni. Síðan skal draga sprautuna með nálinni upp úr hettuglasinu og farga nálinni.
6. Festa skal svo nýja nál til inndælingar undir húð (mælt er með víddinni 25) tryggilega við sprautuna. Ekki skal þrýsta lyfi í gegnum nálina fyrir inndælingu, til að draga úr hættu á aukaverkunum á stungustaðnum.
7. Þegar þörf er á fleiri en 1 hettuglasi skal endurtaka öll skref sem nefnd eru hér á undan vegna undirbúnings dreifunnar. Sé um að ræða skammtastærðir þar sem þörf er á fleiri en 1 hettuglasi, þá skyldi skipta hverjum skammti jafnt upp, s.s. 150 mg skammtur = 6 ml, 2 sprautur með 3 ml í hvorri sprautu. Vegna þess að ákveðið magn verður eftir í hettuglasinu og nálinni er ekki víst að hægt sé að draga alla dreifuna úr hettuglasinu.
8. Innihaldi skömmtunarsprautunnar verður að endurdreifa rétt fyrir lyfjagjöf. Hitastig dreifunnar ætti að vera u.þ.b. 20°C-25°C þegar inndæling fer fram. Við endurdreifingu skal velta sprautunni kröftuglega milli lófanna uns blandan er orðin samleit og skýjuð að sjá. Fleygja skal lausninni ef í henni er að finna stórar agnir eða kekki.

Geymsla blandaðs lyfs

Til notkunar strax

Azacitidine Accord-dreifuna má undirbúa rétt fyrir lyfjagjöf og gefa skal blandaða dreifu innan 60 mínútna. Líði lengri tími á milli en 60 mínútur skal fleygja blönduðu dreifunni með viðeigandi hætti og blanda nýjan skammt.

Til notkunar síðar

Þegar lyfið er blandað með vatni fyrir stungulyf sem ekki hefur verið í kæli verður að setja blönduðu lausnina án tafar í kælikáp (2°C til 8°C), en þar má ekki geyma hana lengur en 8 klst. hið lengsta. Sé skammturinn geymdur í kælikáp lengur en 8 klst. skal honum fleygt með viðeigandi hætti og nýr skammtur blandaður.

Þegar lyfið er blandað með vatni fyrir stungulyf sem hefur verið í kæli (2°C til 8°C) verður að setja blönduðu lausnina án tafar í kælikáp (2°C til 8°C), en þar má ekki geyma hana lengur en í 22 klst. hið lengsta. Sé skammturinn geymdur í kælikáp lengur en 22 klst. skal honum fleygt með viðeigandi hætti og nýr skammtur blandaður.

Leyfa skal sprautunni sem fyllt er með blönduðu dreifunni að ná u.þ.b. 20°C-25°C hita í allt að 30 mínútur fyrir lyfjagjöf. Líði lengri tími en sem nemur 30 mínútum skal dreifunni fleygt og nýr skammtur blandaður.

Útreikningar stakra skammta

Heildarskammtastærð samkvæmt yfirborði líkamans (BSA) má finna út samkvæmt eftirfarandi útreikningum:

$$\text{Heildarskammtastærð (mg)} = \text{Skammtur (mg/m}^2\text{)} \times \text{BSA (m}^2\text{)}$$

Taflan hér fyrir neðan fylgir aðeins sem dæmi um hvernig reikna megi út skammtastærðir með azasítidíni þegar gengið er út frá meðalgildi BSA 1,8 m².

<u>Skammtur með mg/m²</u> <u>(% af byrjunarskammti</u> <u>sem mælt er með)</u>	<u>Heildarskammtur sem</u> <u>miðast við</u> <u>BSA-gildi 1,8 m²</u>	<u>Fjöldi hettuglasa sem</u> <u>þarf</u>	<u>Heildarmagn</u> <u>blandaðrar dreifu sem</u> <u>þarf</u>
75 mg/m ² (100%)	135 mg	2 hettuglös	5,4 ml
37,5 mg/m ² (50%)	67,5 mg	1 hettuglas	2,7 ml
25 mg/m ² (33%)	45 mg	1 hettuglas	1,8 ml

Aðferð við lyfjagjöf

Ekki má sía dreifuna eftir blöndun.

Blönduðu Azacitidine Accord skal sprauta undir húð (setjið nálina inn frá 45-90° horni) með nál af víddinni 25 í upphandlegg, læri eða kvið.

Skömmtum sem eru stærri en 4 ml skal sprautað á tvo mismunandi staði á líkamanum.

Skipta þarf reglulega um stungustaði. Hverja inndælingu skal framkvæma í að minnsta kosti 2,5 cm fjarlægð frá þeirri síðustu og aldrei má sprauta á staði sem eru aumir, marðir, rauðir eða hafa harðnað.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.