

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Azacitidine Accord 25 mg/ml stungulyfsstofn, dreifa

2. INNIHALDSLÝSING

100 mg/hettuglas:

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

150 mg/hettuglas:

Hvert hettuglas inniheldur 150 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 mergrangvöxt (MDS) samkvæmt „*International Prognostic Scoring System*“ (IPSS),
- langvinnt mergfrumu- og einkjörnungahvítblæði (CMML) með 10-29% mergkímfrumur, án mergofvaxtarröskunar,
- brátt mergfrumuhvítblæði (AML) með 20-30% kímfrumum og fjöllínulegum rangvexti, samkvæmt flokkun Alþjóðaheilbrigðisstofnunarinnar (WHO),
- brátt mergfrumuhvítblæði 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 grunngildum, 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 meðferðarlotur. Meðferðinni skal haldið áfram svo lengi sem sjúklingurinn 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.

Azacidine Accord má ekki skipta út fyrir azacidín til inntöku. Vegna mismunandi útsetningar er skammtur og skammtaáætlun fyrir azacidín til inntöku frábrugðið því sem gildir fyrir azacidín stungulyf. Heilbrigðisstarfsmönnum er ráðlagt að staðfesta heiti lyfsins, skammta og íkomuleið.

Prófanir á rannsóknarstofum

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

Aðlögun skammta vegna beinmergsbælingar

Beinmergsbæling er skilgreind sem lægsta mældu blóðgildi (hámarkslækkun) í tiltekinni meðferðarlothu 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 heildarmismuninum milli hámarkslækkunar og grunngildis að viðbættu gildi hámarkslækkunar (þ.e. blóðgildi við bata \geq gildi eftir hámarkslækkun + $(0,5 \times [\text{grunn-gildi} - \text{gildi eftir hámarkslækkun}]$).

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 Azacidine Accord meðferðar ætti að seinka næstu lotu meðferðarinnar uns blóðflögufjöldi ásamt heildarfjölda daufkyrninga (ANC) er aftur eðlilegur. Náist bati innan 14 daga, er engrar skammtaáðlögunar 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 hámarkslækkunar í lotu		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 hámarkslækkun + $(0,5 \times [\text{grunn-gildi} - \text{gildi eftir hámarkslækkun}]$)

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 Azacidine Accord meðferðar ef fækkun hvítra blóðkorna eða heildarfjöldi 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 heildarfjöldi 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 Azacidine Accord meðferðarinnar uns blóðflögufjöldinn ásamt heildarfjölda daufkyrninga er aftur eðlilegur. Náist bati innan 14 daga er engrar skammtaáðlögunar 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 engrar skammtaáðlögunar 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	Skammtur 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 hámarkslækkun + $(0,5 \times [\text{grunn-gildi} - \text{gildi eftir hámarkslækkun}]$)

Í framhaldi af þessum breytingum verður lengd næstu lotu aftur 28 dagar.

Sérstakir hópar

Aldraðir

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

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Azasitidín 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 hækkningar á kreatíníni í sermi eða köfnunarefni úr þvagefni í blóði (BUN) ≥ 2 falt yfir grunnildi 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 lifrarstarfsemi 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 azasitidíns hjá börnum á aldrinum 0-17 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

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, marín, 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).

Brjóstgjöf (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Beinmergsbæling

Meðferð með azasitidíni 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 hámarks-lækkun og blóðgildi (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 azasitidín stendur, einkum gildir þetta um sjúklinga með grunnalbúmíngildi í sermi < 30 g/l. Azasitidín 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 nýrnápíplablóðsýring, skilgreind sem lækkun sermísbíkarbónats niður í < 20 mmól/l, ásamt basísku þvagi og lækkuðu kalíumgildi í sermi (sermiskalíum < 3 mmól/l) hjá 5 einstaklingum með langvinnt mergfrumuhvítblæði (CML) sem voru meðhöndlaðir með azasítidíni og etópósítí. Ef fram koma óútskýrðar lækkanir á sermísbíkarbónati (< 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 lifrarástarfsemi, sermiskreatínín og bíkarbónat í sermi áður en meðferð hefst og fyrir hverja meðferðarloftu. Meta þarf blóðhag áður en meðferðin hefst og síðan eftir þörfum til að vakta svörun og eiturvirkni en eigi sjaldnar en í upphafi hverrar meðferðarloftu, 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. necrotizing 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.

Aðgreiningarheilkenni (differentiation syndrome)

Greint hefur verið frá aðgreiningarheilkenni (einnig þekkt sem retínósýruheilkenni) hjá sjúklingum sem fá azasítidín með inndælingu. Aðgreiningarheilkenni getur verið banvænt og einkenni og klínískar niðurstöður eru m.a. andnað, lungnaferð, hiti, útbrot, lungnabjúgur, útlægur bjúgur, hröð þyngdaraukning, vökvi í fleiðruholi, gollurshússvökvi, lágþrýstingur og nýrnastarfstruflun (sjá kafla 4.8). Íhuga skal meðferð með háskammta barksterum í bláæð og eftirlit með blóðafllfræðilegum gildum (haemodynamic) við fyrstu einkenni eða teikn sem benda til aðgreiningarheilkennis. Íhuga skal að stöðva tímabundið meðferð með azasítidín-stungulyfi þar til einkenni lagast og gæta á varúðar ef meðferð er hafin að nýju.

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), súlfótransferasa (SULTs) eða glútatíón-transferasa (GSTs); því teljast milliverkanir sem tengjast þessum umbrotaensímum *in vivo* fremur ólíklegar.

Klínískt marktæk hamlandi eða hvetjandi áhrif azasítidíns á cytókróm 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 brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri / Getnaðarvarnir karla og kvenna

Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í a.m.k. 6 mánuði eftir að meðferð lýkur. Körlum skal ráðlagt að geta ekki barn meðan á meðferð stendur og þeir verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 3 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi upplýsingar um notkun azasítidíns á meðgöngu. Rannsóknir á músum hafa sýnt eiturvekanir 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.

Brjóstgjöf

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). 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 aukaverkanir á blóð (71,4%), meðal þeirra blóðflagnafæð, daufkyrningafæð og hvítfrumufæð (venjulega 3.-4. stig), áhrif á meltingarfæri (60,6%) að meðtalinni ógleði, 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 fyrirbyggjandi 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*, öndunarfærasýking (þ.m.t. sýking í efri öndunarvegum og berkjubólga), þvagfærasýking, húðbeðsbólga, sarpabólga, sveppasýking í munn, skútabólga, nefkoxsbólga, nefslímhimnubólga, áblástur (herpes simplex), húðsýking			dreppmyndandi fellsbólga*
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)					aðgreiningarheilkenni (differentiation syndrome)*.a

Blóð og eitlar	daufkyrningafæð ásamt hita*, daufkyrningafæð, hvítfrumufæð, blóðflagnafæð, blóðleysi	blóðfrumnafæð*, beinmergsbilun			
Ónæmiskerfi			Ofnæmis- viðbrögð		
Efnaskipti og næring	lystarleysi, minnkuð matarlyst, blóðkalíumlækkun	vessaþurrð		æxlislýsu- heilkenni	
Geðræn vandamál	svefnleysi	ringlunarástand, kvíði			
Taugakerfi	svimi, höfuðverkur	Innankúpu- blæðing*, yfirlið, svefndrungi, svefnhöfgi			
Augu		blæðing í auga, tárublæðing			
Hjarta		vökvasöfnun í gollurshúsi	Gollurshúss- bólga		
Æðar		lágþrýstingur*, háþrýstingur, réttstöðu- þrýstingsfall, margúll			
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	mæði, blóðnasir	vökvi í fleiðruholi, áreynslutengd mæði, kok-og barkakýlisverkur		millivefs- lungna- 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 munni), gyllinæðarblæðing, munnbólga, tannholdsblæðing, meltingartruflanir			
Lifur og gall			lifrabilun*, ágengt lifrardá		
Húð og undirhúð	depilblæðingar, kláði (þ.m.t. almennur), útbrot, flekklæðing	purpuri, skalli, ofsakláði, roði, dílaútbrot	bráður dauf- kyrninga- húðsjúkdóm- ur með hita, ákomudrep		
Stoðkerfi og bandvefur	liðverkir, stoðkerfisverkir (þ.m.t. verkir í baki, beinum og útlimum)	vöðvakippir, vöðvaverkir			
Nýru og þvagfæri		nýrnabilun*, blóðmiga, kreatínínhækkun í sermi	nýrnapiplu- blóðsýring		

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	sóttthiti*, 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	
Rannsóknaniðurstöður	þyngdartap				

*= í mjög sjaldgæfum tilvikum hafa dauðsföll verið tilkynnt

^a = sjá kafla 4.4

Lýsing á völdum aukaverknum

Aukaverkanir á blóð

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 hættu er á slíkum tilvikum samhliða fyrstu 2 meðferðarlotunum, en að þeim loknum kemur slíkt sjaldnar fram hjá sjúklingum þar sem blóðfræðileg starfsemi hefur lagast. Flestum aukaverkunum á blóðmynd 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

Alvarleg ofnæmisviðbrögð hafa verið skráð hjá sjúklingum sem fá azasítidín. Sé um að ræða svananir sem líkjast bráðaofnæmissvörun skal tafarlaust hætta meðferð með azasítidíni og hefja viðeigandi einkenameðferð.

Aukaverkanir á húð og undirhúð

Flestar 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. Flestar aukaverkanir komu fram meðan fyrstu 2 lotur meðferðar 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 húðmeini 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 þekkta sögu um hjarta- og æðasjúkdóma eða lungnasjúkdóma voru teknir inn í rannsóknina sýndu aukna tíðni hjartaatvika hjá sjúklingum sem voru með nýgreint brátt mergfrumuhvítblæði (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%] ≥ 85 ára fengu meðferð í rannsókn AZA-AML-001).

Börn

Í rannsókn AZA-JMML-001 fengu 28 börn (1 mánaðar til yngri en 18 ára) meðferð með azasítidíni gegn MDS (n = 10) eða kyrninga- og einkjörnungahvítblæði hjá börnum (JMML) (n = 18) (sjá kafla 5.1).

Allir 28 sjúklingarnir upplifðu að minnsta kosti 1 aukaverkun og 17 (60,7%) upplifðu að minnsta kosti 1 meðferðartengt tilvik. Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá hjá börnum á heildina litið voru hiti, aukaverkanir á blóðmynd, þ.m.t. blóðleysi, blóðflagnafæð og daufkyrningafæð ásamt hita, og aukaverkanir á meltingarveg, þ.m.t. hægðatregða og uppköst.

Þrír (3) þátttakendur fengu aukaverkun af meðferðinni sem leiddi til þess að meðferð með lyfinu var hætt (hiti, sjúkdómur ágerðist og kviðverkir).

Í rannsókn AZA-AML-004, fengu 7 börn (á aldrinum 2 til 12 ára) meðferð með azasítidíni við bakslagi bráðs mergfrumuhvítblæðis (AML) samkvæmt sameindaprófi (molecular relapse) eftir fyrsta heildarbata (first complete remission [CR1]) (sjá kafla 5.1).

Allir 7 sjúklingarnir fengu að minnsta kosti 1 meðferðartengda aukaverkun. Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um voru daufkyrningafæð, ógleði, hvítfrumufæð, blóðflagnafæð, niðurgangur og hækkun alanín amínótransferasa (ALAT). Tveir sjúklingar fengu meðferðartengda aukaverkun sem leiddi til þess að hlé var gert á meðferð (daufkyrningafæð með hita og daufkyrningafæð).

Engar vísbendingar um nýjar aukaverkanir sem gefa ástæðu til sérstakra rannsókna á öryggi (safety signals), greindust hjá þeim takmarkaða fjölda barna sem fékk meðferð með azasítidíni meðan á klínísku rannsókninni stóð. Almenn öryggi var í samræmi við það sem sást hjá fullorðnum sjúklingum.

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, pýrimidín 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

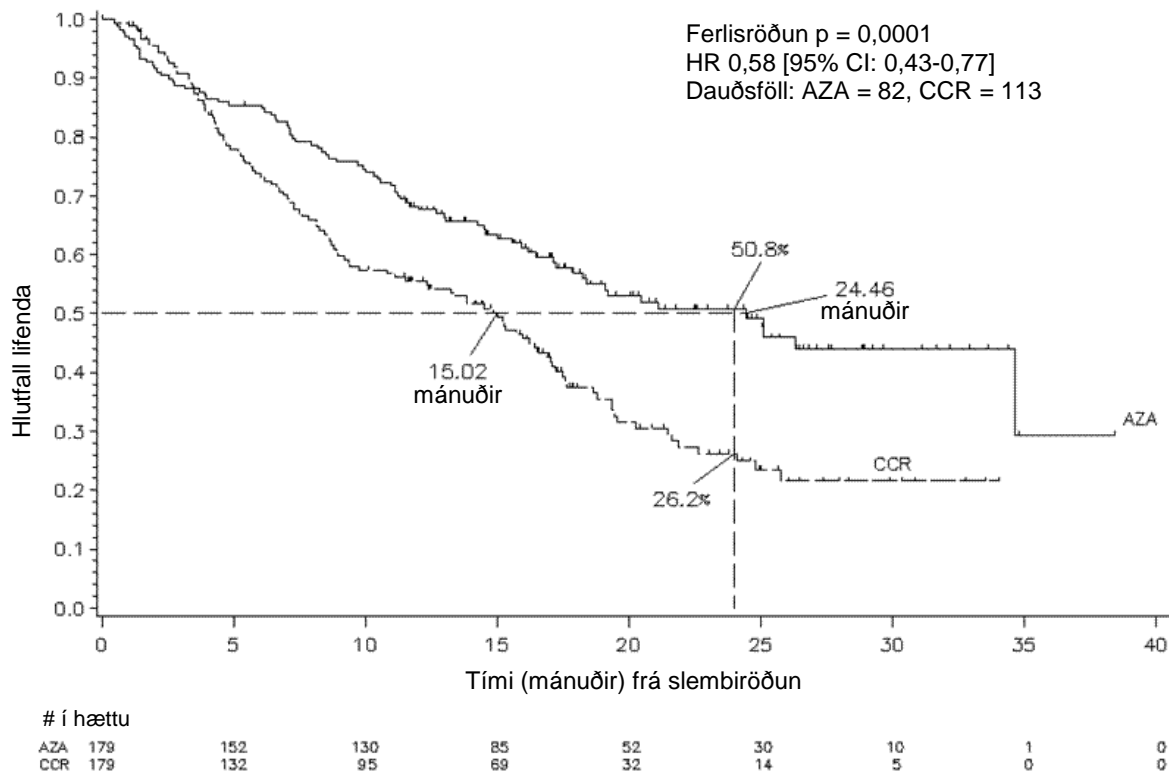
Fullorðnir sjúklingar (MDS, CMML og AML [20-30% mergkímfrumur])

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 há-áhættu mergrangvaxtarheilkenni samkvæmt “*International Prognostic Scoring System*” (IPSS), þrálátt blóðleysi með kímfrumnageri (RAEB), þrálátt blóðleysi með kímfrumnageri með ummyndun (RAEB-T) og umbreytt langvinnt mergfrumu- og einkjörnungahvítblæði (mCMML) samkvæmt fransk-amerísk-breska flokkunarkerfinu FAB (*French American British classification system*). RAEB-T sjúklingar (21-30% kímfrumur) eru taldir vera með brátt mergfrumuhvítblæði (AML) samkvæmt núverandi flokkunarkerfi

Alþjóðaheilbrigðisstofnunarinnar. Azasítidín ásamt bestu stuðningsumönnun (BSC) (n = 179) var borið saman við hefðbundna meðferð (CCR). Hefðbundin meðferð 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 hefðbundnu meðferðarhópunum 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 afleiddan mergrangvöxt voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni. Aðalendapunktur rannsóknarinnar var að allir lifðu af sjúkdóminn. Azasítidín var gefið sem skammtur 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 population, ITT*) var miðgildi aldurs 69 ár (á bilinu 38 til 88 ára).

Í meðferðargreiningu á 358 sjúklingum (179 á azasítidíni og 179 með hefðbundna meðferð) var azasítidín meðferðin tengd lifun að miðgildi í 24,46 mánuði á móti lifun í 15,02 mánuði fyrir þá sem fengu hefðbundna meðferð, mismunurinn er 9,4 mánuðir, með lagskiptu log-rank p-gildi 0,0001. Áhættuhlutfallið (HR) 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 meðferð; CI = öryggisbil; 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 frumuerfðafræðilegir undirhópar voru greindir komu fram svipaðar niðurstöður hvað varðar miðgildi heildarlifunar í öllum hópum (góðar, meðalgóðar, slæm frumuerfðafræði, þar með talin staklitnun 7).

Við greiningu aldursskiptra 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 brátt mergfrumuhvítblæði (AML) var 13 mánuðir í samanburði við 7,6 mánuði hjá samanburðarhópnum sem fékk hefðbundna meðferð, bæting um 5,4 mánuði með lagskiptu log-rank p gildi = 0,0025.

Azasítidín meðferð var einnig tengd minnkun á frumufæð og tengdum einkennum. Azasítidín meðferð leiddi til minnkaðrar þarfar á gjöf rauðra blóðkorna og blóðflagna. Af þeim sjúklingum í azasítidín 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 meðferð (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 azasítidín hópnum.

Svörun sjúklinga var ýmist metin af rannsóknaraðila eða óháðri skoðunarnefnd, „the Independent Review Committee“ (IRC). Heildarviðbrögðin (algjört sjúkdómshlé (CR) + hlutabati (PR)) voru samkvæmt úrskurði rannsóknaraðila 29% hjá azasítidín hópnum og 12% hjá sameinuðum hópnum þeirra sem fengu hefðbundna meðferð ($p = 0,0001$). Heildarviðbrögðin (CR + PR) samkvæmt úrskurði óháðu nefndarinnar, IRC, var 7% (12/179) í AZA PH GL 2003 CL 001 rannsókninni hjá azasítidín

hópnum samanborið við 1% (2/179) hjá sameinuðum hópnum sem fengu hefðbundna meðferð ($p = 0,0113$). Mismunurinn á matsniðurstöðum hjá IRC og rannsóknaraðila á viðbrögðunum stafa af forsendum sem “*International Working Group*” (IWG) setur sem skilyrði fyrir að framfarir teljist hafa orðið á gildum í útæðablóði 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 azasítidín meðferðinni. Blóðmeinafræðilegar framfarir (meiri eða minni) urðu samkvæmt úrskurði IRC hjá 49% sjúklinga sem fengu azasítidín 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 azasítidín meðferðarhópnum og hjá sameinuðum hópnum sem fengu hefðbundna meðferð. Minni frumuerfðafræðileg viðbrögð voru tölfræðilega marktækt ($p = 0,0015$) hærrí azasítidín hópnum (34%) samanborið við sameinuðu hópna sem fengu hefðbundna meðferð (10%).

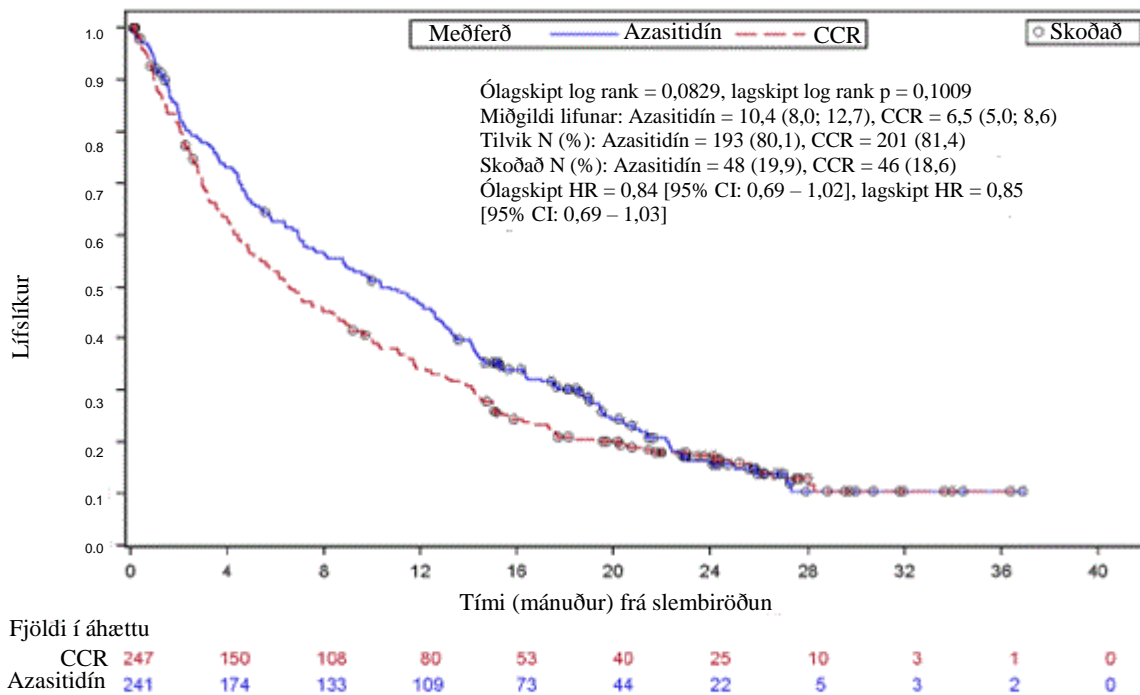
Fullorðnir sjúklingar á aldrinum 65 ára og eldri með AML með > 30% mergkímfrumur
Niðurstöðurnar sem settar eru fram hér á eftir standa fyrir hópinn sem ætlunin var að meðhöndla (e. intent-to-treat population) í AZA-AML-001 rannsókninni (sjá samþykktu ábendingu í kafla 4.1).

Verkun og öryggi azasítidíns var rannsakað í alþjóðlegri, fjölsetra, opinni, 3. stigs samanburðarrannsókn á samhlíða hópnum sjúklinga 65 ára og eldri með nýgreint, í fyrsta sinn (de novo) eða afleitt (secondary) AML með > 30% beinmergskímfrumur samkvæmt flokkun Alþjóðaheilbrigðisstofnunarinnar og sem ekki voru hæfir til beinmergsígræðslu. Azasítidín ásamt bestu stuðningsumönnun ($n=241$) var borið saman við hefðbundna meðferð. Hefðbundin meðferð 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 hópum sem fengu hefðbundna meðferð, áður en slembiröðun fór fram. Sjúklingar fengu fyrirfram völdu meðferðina ef þeim var ekki slembiraðað á azasítidín. 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.

Azasítidín 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 upphafslothur og 1 til 2 upprætingarlothur (e. consolidation cycles)).

Upphafsgildi fyrir einstakar breytur voru sambærileg í hópnum sem fengu azasítidín hópnum sem fengu hefðbundna meðferð. 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 mergrangvexti; 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 meðferð) var miðgildi lifunar í tengslum við meðferð með azasítidíni 10,4 mánuðir samanborið við 6,5 mánuði hjá þeim sem fengu hefðbundna meðferð 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 meðferð.



Samkvæmt Cox PH líkani sem var aðlagð að fyrirfram skilgreindum þáttum varðandi horfur í upphafi var áhættuhlutfallið fyrir azasitidín samanborið við hefðbundna meðferð 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 azasitidíni og hópnum sem fengu fyrirfram völu hefðbundnu meðferðina var lífun sjúklinganna sem fengu meðferð með azasitidíni lengri samanborið við hefðbundnu meðferðarmöguleikana, 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), frumufræðilegrar áhættu við upphaf rannsóknarinnar (miðlungsmikillar eða lítillar), landfræðilegrar staðsetningar, flokkunar Alþjóðaheilbrigðisstofnunarinnar á AML (þ.m.t. AML ásamt breytingum tengdum mergrangvexti), 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 mergrangvaxtar] var tilhneiging til ávinnings af azasitidíni 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 mergrangvexti, sjúklingum < 75 ára, kvenkyns sjúklingum og hvítum sjúklingum.

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

Við meðferð með azasitidíni 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 oftar

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 samfellt 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 meðferð. 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 meðferð.

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 meðferð. 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 meðferð.

Heilsutengd lífsgæði (e. Health- Related Quality of Life (HRQoL)) voru metin með EORTC QLQ-C30 spurningalista (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.

Börn

Rannsókn AZA-JMML-001 var alþjóðleg, fjölsetra, opin 2. stigs rannsókn, til að meta lyfjahlönd, lyfhrif, öryggi og verkun azasítidíns fyrir beinmergsígræðslu hjá börnum með nýgreint langt gengið MDS eða JMML. Aðalmarkmið klínísku rannsóknarinnar var að meta áhrif azasítidíns á svörunarhlutfall í 3. lotu, á 28. degi.

Sjúklingar (MDS, n = 10; JMML, n = 18, 3 mánaða til 15 ára; 71% karlkyns) fengu meðferð með azasítidíni 75 mg/m² gefið í bláæð, daglega á dögum 1 til 7 í 28 daga lotu í að lágmarki 3 lotur og að hámarki 6 lotur.

Skráning í MDS rannsóknararminn var stöðvuð eftir 10 MDS sjúklinga vegna skorts á verkun: engin staðfest svörun var skráð hjá þessum 10 sjúklingum.

Í JMML rannsóknararminum, voru skráðir 18 sjúklingar (13 með *PTPN11*, 3 með *NRAS*, 1 með *KRAS* stökkbreytingar í líkamsfrumum og 1 með klínísku greiningu á taugatrefjaæxlageri af tegund 1 [*NF-1*]). Sextán sjúklingar luku 3 meðferðarlotum og 5 af þeim luku 6 lotum. Alls sýndu 11 JMML sjúklingar klínísku svörun í 3. lotu, á 28. degi, af þeim 11 þátttakendum voru 9 (50%) þátttakendur með staðfesta klínísku svörun (3 þátttakendur með cCR og 6 þátttakendur með cPR). Í hópi JMML sjúklinga sem hlutu meðferð með azasítidíni, voru 7 (43,8%) sjúklingar með viðvarandi blóðflagnasvörun (fjöldi $\geq 100 \times 10^9/l$) og 7 (43,8%) sjúklingar þörfuðust blóðgjafar í beinmergsígræðslu. 17 af 18 sjúklingar fóru áfram í beinmergsígræðslu.

Vegna hönnunar rannsóknarinnar (fáir sjúklingar og ýmsir truflandi þættir), er ekki hægt að álykta út frá þessari klínísku rannsókn hvort azasítidín fyrir beinmergsígræðslu bæti lifun hjá JMML sjúklingum.

Rannsókn AZA-AML-004 var 2. stigs, fjölsetra, opin rannsókn, gerð til að meta öryggi, lyfhrif og verkun azasítidíns samanborið við enga krabbameinsmeðferð hjá börnum og ungum fullorðnum einstaklingum með bakslag AML samkvæmt sameindaprófi eftir CR1.

Sjö sjúklingar (miðgildi aldurs 6,7 ár [bil 2 til 12 ár]; 71,4% karlkyns) fengu meðferð með azasítidíni í bláæð, 100 mg/m² daglega á dögum 1 til 7 í hverri 28 daga lotu í að hámarki 3 lotur.

Fimm sjúklingar voru metnir með lágmarkseftirstöðvar sjúkdómsvirkni (minimal residual disease, MRD) á degi 84 og 4 sjúklingar náðu annaðhvort stöðugleika samkvæmt sameindaprófi (n = 3) eða bata samkvæmt sameindaprófi (n = 1) og 1 sjúklingur fékk klínískt bakslag. Sex af 7 sjúklingum (90% [95% CI = 0,4; 1,0]) sem fengu meðferð með azasítidíni gengust undir beinmergsígræðslu.

Vegna þess hve úrtakið var lítið er ekki hægt að staðfesta verkun azasítidíns hjá börnum með AML. Sjá upplýsingar um öryggi í kafla 4.8.

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 flatarmáli undir ferlinum (AUC).

Flatarmál 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 ($t_{1/2}$) 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.

Börn

Í rannsókn AZA-JMML-001 var lyfjahvarfagreining ákvörðuð út frá 10 MDS og 18 JMML börnum á 7. degi í 1. lotu (sjá kafla 5.1). Miðgildi aldurs (bil) MDS sjúklinganna var 13,3 (1,9-15) ár og 2,1 (0,2-6,9) ár hjá JMML sjúklingum.

Eftir 75 mg/m² skammt í bláæð, náði azasítidín fljótt C_{max} innan 0,083 klukkustunda hjá bæði MDS og JMML hópnunum. Margfeldismeðaltal C_{max} var 1.797,5 og 1.066,3 ng/ml og margfeldismeðaltal AUC_{0-∞} var 606,9 og 240,2 ng·klst./ml, hjá MDS og JMML sjúklingum, í sömu röð. Margfeldismeðaltal dreifingarrúmmáls hjá MDS og JMML þátttakendum var 103,9 og 61,1 l, í sömu röð. Svo virtist sem heildarútsætning fyrir azasítidíni í plasma væri meiri hjá MDS þátttakendum; þó kom fram miðlungshár til hár “milli-sjúklinga” breytileiki fyrir bæði AUC og C_{max}.

Margfeldismeðaltal t_{1/2} var 0,4 og 0,3 klst. og margfeldismeðaltal úthreinsunar var 166,4 og 148,3 l/klst. hjá MDS og JMML, í sömu röð.

Upplýsingar um lyfjahvörf úr rannsókn AZA-JMML-001 voru sameinaðar og bornar saman við upplýsingar um lyfjahvörf hjá 6 fullorðnum þátttakendum með MDS sem fengu 75 mg/m² af azasítidíni í bláæð í rannsókn AZA-2002-BA-002. Meðalgildi C_{max} og AUC_{0-t} fyrir azasítidín voru svipuð á milli fullorðinna sjúklinga og barna eftir gjöf í bláæð (2.750 ng/ml samanborið við 2.841 ng/ml og 1.025 ng·klst./ml samanborið við 882,1 ng·klst./ml, í sömu röð).

Í rannsókn AZA-AML-004, var gerð lyfjahvarfagreining hjá 6 af börnunum 7 sem höfðu að minnsta kosti eina mælanlega lyfjahvarfabéttni eftir gjöf skammts (sjá kafla 5.1). Miðgildi aldurs (bil) AML sjúklinganna var 6,7 (2-12) ár.

Eftir endurtekna 100 mg/m² skammta var margfeldismeðaltal C_{max} og AUC_{0-tau} í lotu 1 á degi 7 1557 ng/ml og 899,6 ng·klst./ml, í sömu röð, með meiri breytileika milli þátttakenda (CV% var 201,6% og 87,8%, í sömu röð). Azasítidín náði C_{max} hratt og var miðgildi tímallengdarinnar 0,090 klst. eftir gjöf í bláæð sem síðan lækkaði með margfeldismeðaltal t_{1/2} 0,380 klst. Margfeldismeðaltal fyrir úthreinsun og dreifingarrúmmál var 127,2 l/klst. og 70,2 l, í sömu röð.

Lyfjahvarfafræðileg útsætning (fyrir azasítidíni) sem fram kom hjá börnum með AML með bakslag samkvæmt sameindaprófi eftir CR1 var sambærileg við útsætningu samkvæmt samanteknum gögnum frá 10 börnum með MDS og 18 börnum með JMML og einnig sambærileg við útsætningu fyrir azasítidíni hjá fullorðnum með MDS.

Skert nýrnastarfsemi

Skert nýrnastarfsemi hefur engin meiriháttar áhrif á lyfjahvörf m.t.t. útsætningar fyrir azasítidíni eftir gjöf stakra og endurtekinna skammta undir húð. Eftir gjöf staks 75 mg/m² skammts undir húð hækkuðu meðalgildi útsætningar (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 útsætning á sama almenna bili útsætningar og fram kom hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Azasítidín má gefa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi án aðlögunar upphafsskammts 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 cýtídín 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 blóðmyndandi kerfi kvenkyns músa þegar það var gefið í kviðarhol 3 sinnum í viku í 52 vikur. Aukið nýgengi æxla kom fram í átfrumnakerfi, lungum, brjóstskirtli 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, samfingrun eða samtáun, vöntun taa eða fingra) og fleiri frávik (augnsmæð, óvenju lítill neðri kjálki, kviðarklofi, 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 eistnalýppa, 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 eða 150 mg af azasítidíni.

Pakkningastærðir:

1 hettuglas inniheldur 100 mg azasítidín.

1 hettuglas inniheldur 150 mg azasítidín.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

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.

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 viðeigandi magn af vatni fyrir stungulyf upp í sprautuna (sjá töflu hér fyrir neðan) og gætið þess að þrýsta fyrst út öllu lofti sem kann að hafa lokast inni í sprautunni.

Hettuglas sem inniheldur	Magn af vatni fyrir stungulyf	Lokastyrkur
100 mg	4 ml	25 mg/ml
150 mg	6 ml	25 mg/ml

3. Nálinni á sprautunni sem inniheldur vatn fyrir stungulyf, 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 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 eða 150 mg/6 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 síða 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 (% af byrjunarskammti sem mælt er með)</u>	<u>Heildarskammtur sem miðast við BSA-gildi 1,8 m²</u>	<u>Fjöldi hettuglása sem þarf</u>		<u>Heildarmagn blandaðrar dreifu sem þarf</u>
		<u>100 mg hettuglas</u>	<u>150 mg hettuglas</u>	
75 mg/m ² (100%)	135 mg	2 hettuglös	1 hettuglas	5,4 ml
37,5 mg/m ² (50%)	67,5 mg	1 hettuglas	1 hettuglas	2,7 ml
25 mg/m ² (33%)	45 mg	1 hettuglas	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 6ª planta,
08039 Barcelona, Spánn

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 13. febrúar 2020

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 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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda 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

Azacididine 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.

Hvert hettuglas inniheldur 150 mg azasítidín. Eftir blöndun inniheldur hver ml af dreifu 25 mg azasítidín.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig mannítól.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn, dreifa.

100 mg

150 mg

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 MEÐ 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
EU/1/19/1413/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt 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
150 mg

6. ANNÆÐ

B. FYLGISEÐILL

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. Pakkningar 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 mergrangvexti (MDS).
- langvinnu mergfrumu- og einkjörnungahvítblæði (CMML).
- bráðu mergfrumuhvítblæði (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 á nýju RNA og DNA í frumum. Þessi verkun er talin geta stöðvað myndun og vöxt óeðlilegra blóðkorna sem valda mergrangvexti 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.

Azacitidine Accord getur valdið alvarlegri ónæmissvörun sem kallast aðgreiningarheilkenni (differentiation syndrome) (sjá kafla 4).

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 unglunga 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 nota Azacitidine Accord á meðgöngu, þar sem lyfið getur skaðað barnið. Ef þú ert kona sem gæti orðið þunguð skaltu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Azacitidine Accord stendur og í 6 mánuði eftir að meðferð með Azacitidine Accord 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 brjóstamjólki.

Frjósemi

Karlmenn ættu ekki að geta börn meðan þeir fá meðferð með Azacitidine Accord. Karlmenn eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Azacitidine Accord stendur og í 3 mánuði eftir að meðferð með Azacitidine Accord 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. Læknirinn mun ákveða skammtinn af lyfinu eftir almennu ástandi þínu, hæð og þyngd. Læknirinn athugar og metur framvinduna og hann kann að breyta skammtastærðinni hjá þér 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 læknir 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 lækninum 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 andnað, 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.
- Preytutilfinning (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.
- Særindi 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 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 kinnnum 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, svefnþrungi (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 fyrirbyggjandi gögnum)

- Sýking í djúpum lögum húðarinnar sem dreifist hratt, eyðileggur húð og vefi og getur verið lífshættuleg (drepmýndandi fellsbólga).
- Alvarleg ónæmissvörun (aðgreiningarheilkenni) sem getur valdið hita, hósta, öndunarerfiðleikum, útbrotum, minnkuðu þvagsmagni, lágþrýstingi, þrútnun hand- eða fótleggja og hraðri þyngdaraukningu.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, 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

Azacidine Accord inniheldur

- Virka innihaldsefnið er azasítidín. Eitt hettuglas inniheldur 100 mg eða 150 mg azasítidín. Eftir blöndun við 4 ml eða 6 ml af vatni fyrir stungulyf inniheldur blönduð lausn 25 mg/ml azasítidín.
- Annað innihaldsefni er mannitól (E421).

Lýsing á útliti Azacidine Accord og pakkningastærðir

Azacidine Accord er hvítur stungulyfsstofn, dreifa og fæst í hettuglasi sem inniheldur 100 mg eða 150 mg af azasítidíni.

Pakkningastærðir

1 hettuglas inniheldur 100 mg azasítidín.

1 hettuglas inniheldur 150 mg azasítidín.

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 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

Eða

Accord Healthcare B.V.,

Winthontlaan 200,

3526 KV Utrecht,

Holland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

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

Azacidine 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

Azacidine 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 viðeigandi magn af vatni fyrir stungulyf upp í sprautuna og gætið þess að þrýsta fyrst út öllu lofti sem kann að hafa lokast inni í sprautunni.

Hettuglas sem inniheldur	Magn af vatni fyrir stungulyf	Lokastyrkur
100 mg	4 ml	25 mg/ml
150 mg	6 ml	25 mg/ml

3. Nálinni á sprautunni sem inniheldur vatn fyrir stungulyf 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 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 eða 150 mg/6 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

Azacidine 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 dreifuna 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 dreifuna 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 (% af byrjunarskammti sem mælt er með)</u>	<u>Heildarskammtur sem miðast við BSA-gildi 1,8 m²</u>	<u>Fjöldi hettuglasa sem þarf</u>		<u>Heildarmagn blandaðrar dreifu sem þarf</u>
		<u>100 mg hettuglas</u>	<u>150 mg hettuglas</u>	
75 mg/m ² (100%)	135 mg	2 hettuglös	1 hettuglas	5,4 ml
37,5 mg/m ² (50%)	67,5 mg	1 hettuglas	1 hettuglas	2,7 ml
25 mg/m ² (33%)	45 mg	1 hettuglas	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.