

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo jauhetta sisältää 100 mg atsasitidiinia.

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, suspensiota varten.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen kylmäkuivattu jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

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

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

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

Laboratoriokokeet

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

Annoksen sovittaminen hematologisen toksisuuden johdosta

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

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

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

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

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

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

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

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

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

| Luuytimen solukkuus | % annoksesta seuraavassa jaksossa, jos palautumista ei saavuteta 14 vuorokaudessa | |
|---------------------|---|--------------------------|
| | Palautuminen* ≤ 21 vrk | Palautuminen* > 21 vrk |
| 15–50 % | 100 % | 50 % |
| < 15 % | 100 % | 33 % |

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

Annoksen muuttamisen jälkeen jakson kesto tulisi palauttaa 28 vuorokauteen.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

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

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Atsacitidiinia voidaan antaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ilman aloitusannoksen

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

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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

Pediatriset potilaat

Azacitidine betapharm -valmisteen ja tehoa 0–17 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

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

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Edenneet pahanlaatuiset maksakasvaimet (ks. kohta 4.4).

Imetyks (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hematologinen toksisuus

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

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole suoritettu virallisia tutkimuksia. Potilailla, joilla on etäpesäkkeisestä sairaudesta johtuva huomattava kasvaintaakka, on raportoitu progressiiviseen maksakoomaan johtanutta maksasairautta ja kuolemia atsatiidiinihoidon aikana, erityisesti potilailla, joiden lähtötason seerumin albumiini oli < 30 g/l. Atsatiidiini on vasta-aiheinen potilailla, joilla on edenneitä pahanlaatuisia maksakasvaimia (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaishäiriöitä, jotka vaihtelivat kohonneista seerumin kreatiniiniarvoista munuaisten vajaatoimintaan ja kuolemaan, raportoitiin potilailla, joita hoidettiin laskimonsisäisellä atsatiidiinilla

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

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

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

Laboratoriokokeet

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

Sydän- ja keuhkosairaus

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

Nekrotisoiva faskiitti

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

Tuumorilyysioireyhtymä

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy miehille ja naisille

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, ja miesten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 3 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja atsasitidiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Hiirellä tehdyt kokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Eläinkokeiden tuloksiin ja atsasitidiinin vaikutusmekanismiin perustuen atsasitidiinia ei tulisi käyttää raskauden aikana, eikä erityisesti raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa atsasitidiinilla. Hoidon hyötyjä tulee punnita sikiölle mahdollisesti aiheutuvaan riskiin nähden jokaisessa yksittäistapauksessa.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö/erittyvätkö atsasitidiini/metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Vastasyntyneille/imeväisille mahdollisesti aiheutuvien vakavien haittavaikutusten vuoksi imetys on vasta-aiheinen atsasitidiinihoidon aikana.

Hedelmällisyys

Atsasitidiinin vaikutuksesta ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Eläimillä on dokumentoitu atsasitidiinin käytöstä aiheutuneita haittavaikutuksia urosten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Miehiä tulee neuvoa olemaan siittämättä lasta hoidon aikana, ja miesten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana sekä kolmen kuukauden ajan sen jälkeen. Ennen hoitoa miespotilaita tulee kehottaa hakeutumaan neuvontaan koskien siittiöiden talteenottoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Atsasitidiinilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Atsasitidiinin käytön yhteydessä on raportoitu väsymystä. Sen vuoksi suositellaan varovaisuutta ajettaessa tai käytettäessä koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

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

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

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

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

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

Haittavaikutustaulukko

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

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

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

| Elinjärjestelmä | Hyvin yleinen | Yleinen | Melko harvinainen | Harvinainen | Tuntematon |
|--------------------------------------|--|---|--------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Infektiot | Keuhkokuume* (mukaan lukien bakteeri-, virus- ja sieni-infektiot), nasofaryngiitti | Sepsis* (mukaan lukien bakteeri-, virus- ja sieni-infektiot) neutropeeninen sepsis*, hengitystieinfektio (mukaan lukien ylähengitystiet ja keuhkoputket), virtsatieinfektio, selluliitti, divertikuliitti, suun sieni-infektio, sinuiitti, faryngiitti, riniitti, herpes simplex, ihoinfektio | | | Nekrotisoiva faskiitti* |
| Veri ja imukudos | Kuumeinen neutropenia*, neutropenia, leukopenia, trombositopenia, anemia | Pansytopenia*, luuytimen vajaatoiminta | | | |
| Immuunijärjestelmä | | | Yliherkkyysreaktio | | |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | Ruoka-haluttomuus, ruokahalun heikentyminen, hypokalemia | Kuivuminen | | Tuumori-lyysi-oireyhtymä | |
| Psyykkiset häiriöt | Unettomuus | Sekavuustila, ahdistuneisuus | | | |
| Hermosto | Huimaus, päänsärky | Kallonsisäinen verenvuoto*, pyörtyminen, uneliaisuus, letargia | | | |

| | | | | | |
|---|--|---|--|---|--|
| Silmät | | Silmäveren- vuoto, sidekalvon verenvuoto | | | |
| Sydän | | Perikardiaalinen effuusio | Sydänpussi- tulehdus | | |
| Verisuonisto | | Hypotensio*, hypertensio, ortostaattinen hypotensio, hematooma | | | |
| Hengitys- elimet, rintakehä ja välikarsina | Hengenahdistus, nenäverenvuoto | Keuhkopussin nestekertymä, rasitushengen- ahdistus, nielun ja kurkunpään kipu | | Interstitiaa- linen keuhko- sairaus | |
| Ruoan- sulatus- elimistö | Ripuli, oksentelu, ummetus, pahoinvointi, vatsakipu (mukaan lukien ylävatsa- ja alavatsavaivat) | Ruoansulatus- elimistön verenvuoto* (mukaan lukien suun verenvuoto), pukamavuoto, stomatiitti, ienverenvuoto, ruoansulatus- häiriöt | | | |
| Maksa ja sappi | | | Maksan vaja- toiminta*, progressiivinen maksasairaus, joka voi johtaa maksakoomaan | | |
| Iho ja ihonalainen kudos | Petekia, kutina (mukaan lukien yleistynyt kutina), ihottuma, mustelma | Purppura, kaljuus, nokkosihottuma, punoitus, täpläihottuma | Sweetin oireyhtymä (akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatoosi), ihon märkäinen kuolio (pyoderma gangraenosum) | | |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | Nivelkipu, tuki- ja liikuntaelimiä kipu (mukaan lukien selkäkipu, luukipu ja raajakipu) | Lihasspasmit, lihaskipu | | | |
| Munuaiset ja virtsatiet | | Munuaisten vajaatoiminta*, verivirtsaisuus | Munuaisperäinen asidoosi | | |

| | | | | | |
|---|---|--|--|-----------------------|--|
| Yleisoireet ja anto-paikassa todettavat haitat | Kuume*, väsymys, voimattomuus, rintakipu, pistoskohdan punoitus, pistoskohdan kipu, pistoskohdan reaktio (määrittelemtön) | Pistoskohdan reaktiot (mukaan lukien mustelma, hematooma, kovettuma, ihottuma, kutina, tulehdus, värinmuutos, kyhmy ja verenvuoto), huonovointisuus, vilunväreet, katetrointikohdan verenvuoto | | Pistoskohdan nekroosi | |
| Tutkimukset | Painonlasku | Veren kreatiniinipitoisuuden kohoaminen | | | |

* = kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu harvoin

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Hematologiset haittavaikutukset

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

Infektiot

Myelosuppressio saattaa johtaa neutropeniaan ja infektorisken suurenemiseen. Atsasiidiinia saaneilla potilailla raportoitiin vakavia haittavaikutuksia, kuten sepsis, mukaan lukien neutropeeninen sepsis, ja keuhkokuume. Muutamat näistä tapauksista johtivat kuolemaan. Infektioita voidaan hoitaa käyttämällä infektioiläkkeitä ja kasvutekijätukea (esim. G-CSF) neutropeniassa.

Verenvuoto

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

Yliherkkyys

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

Ihon ja ihonalaisen kudoksen haittavaikutukset

Suurin osa ihon ja ihonalaisista haittavaikutuksista liittyi pistoskohtaan. Mikään näistä haittavaikutuksista ei johtanut atsasiidiinihoidon lopettamiseen tai atsasiidiiniannoksen pienentämiseen keskeisissä tutkimuksissa. Suurin osa haittavaikutuksista esiintyi kahden ensimmäisen jakson aikana, ja niillä oli taipumus vähentyä seuraavien jaksojen myötä. Ihonalaiset haittavaikutukset, kuten pistoskohdan ihottuma/tulehdus/kutina, ihottuma, punoitus ja iholeesio saattavat vaatia hoitoa samanaikaisilla lääkevalmisteilla kuten antihistamiineilla, kortikosteroideilla ja muilla tulehduskipuläkkeillä (NSAID). Nämä ihoreaktiot on erotettava pehmytkudosinfektioista, joita voi

esiintyä toisinaan pistoskohdassa. Pehmytkudosinfektioita, mukaan lukien selluliittia ja nekrotisoivaa faskiittia, jotka ovat harvinaisissa tapauksissa johtaneet kuolemaan, on raportoitu atsasitidiinin käytössä valmisteen markkinoille tulon jälkeen. Haittavaikutuksina ilmaantuvien infektioiden kliininen hoito, ks. kohta 4.8 Infektiot.

Ruoansulatuselimistön haittavaikutukset

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

Munuaisiin kohdistuvat haittavaikutukset

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

Maksaan kohdistuvat haittavaikutukset

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

Sydäntapahtumat

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

Iäkkäät potilaat

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa lääkevalmisteen myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Atsasitidiinin uskotaan vaikuttavan antineoplastisesti usealla mekanismilla mukaan lukien sytotoksisuus poikkeavia hematopoiieettisia soluja kohtaan luuytimessä ja DNA:n hypometylaatio. Atsasitidiinin sytotoksiset vaikutukset voivat johtua useista mekanismeista mukaan lukien DNA:n,

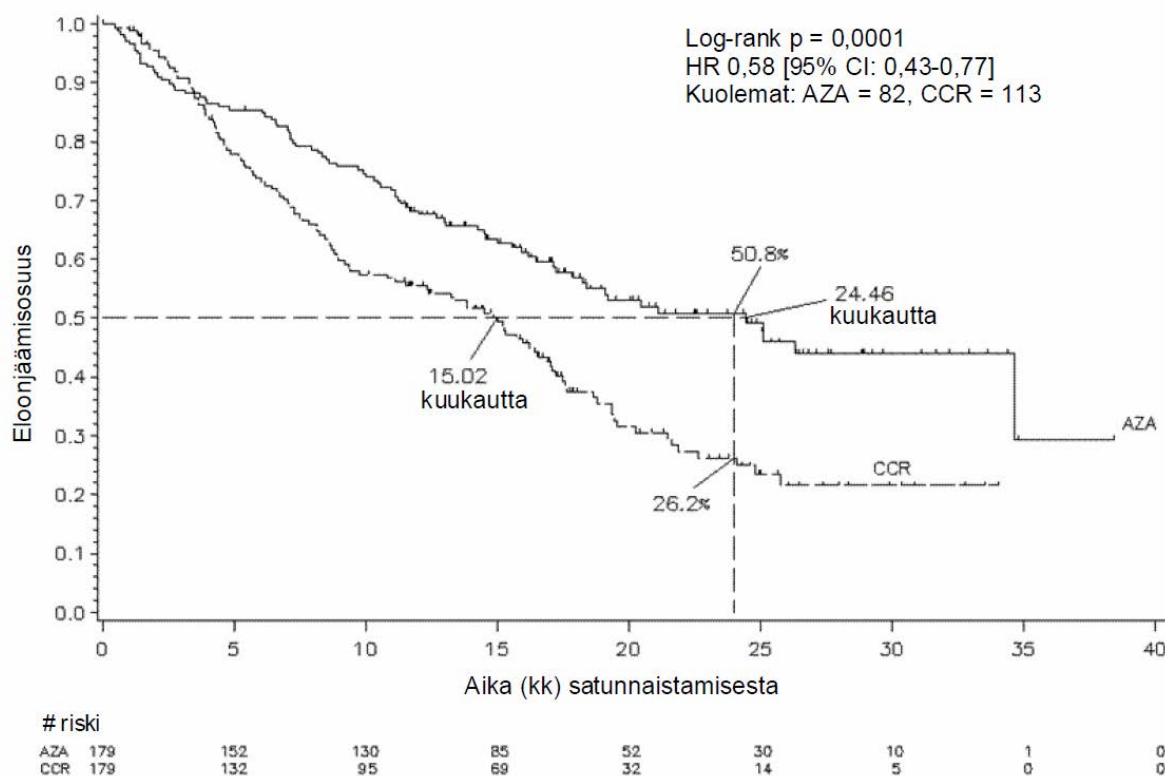
RNA:n ja proteiinisynteesin estyminen, liittyminen RNA:han ja DNA:han sekä DNA-vaurion reittien aktivoituminen. Ei-proliferoituvat solut ovat suhteellisen epäherkkiä atsasitidiinille. Atsasitidiinin liittyminen DNA:han johtaa DNA:n metyyli transferaasien inaktivoitumiseen, mikä johtaa DNA:n hypometylaatioon. Normaalissa solukierron säätelyssä, erilaistumisessa ja kuoleman reiteillä osallisten poikkeavasti metyloituneiden geenien DNA:n hypometylaatio voi johtaa geenin uudelleen ilmentymiseen ja syöpäsolujen syöpää estävien toimintojen palautumiseen. DNA:n hypometylaation suhteellista tärkeyttä kliinisiin tuloksiin ei ole määritetty verrattuna sytotoksisuuteen tai muihin atsasitidiinin toimintoihin.

Kliininen teho ja turvallisuus

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

Atsasitidiinin tehoa ja turvallisuutta tutkittiin kansainvälisessä kontrolloidussa, avoimessa, satunnaistetussa, vaiheen 3 vertailevassa monikeskus- ja rinnakkaisryhmätutkimuksessa (AZA PH GL 2003 CL 001) aikuispotilailla, joilla oli keskisuuren-2 ja korkean riskin MDS *International Prognostic Scoring System (IPSS)* -luokituksen mukaan, refraktaarinen blastianemia (*refractory anaemia with excess blasts*, RAEB), refraktaarinen blastianemia transformaatiossa (*refractory anaemia with excess blasts in transformation*, RAEB-T) ja modifioitunut krooninen myelomonosyyttinen leukemia *French American British (FAB)* -luokituksen mukaan. RAEB-T- potilaita (blasteja 21 % – 30 %) pidetään nykyisin AML-potilaina tämänhetkessä WHO:n luokituksessa. Atsasitidiiniä ja parasta tukihoidoa (*best supportive care*, BSC) (n = 179) verrattiin tavanomaisiin hoito-ohjelmiin (*conventional care regimens*, CCR). CCR koostui pelkästä BSC:stä (n = 105), pienestä sytarabiiniannoksesta ja BSC:stä (n = 49) tai tavanomaisesta induktiokemoterapiasta ja BSC:stä (n = 25). Lääkärit olivat esivalinneet potilaat yhteen kolmesta CCR-hoidosta ennen satunnaistamista. Potilaille noudatettiin tätä esivalittua hoito-ohjelmaa, ellei heitä satunnaistettu saamaan atsasitidiiniä. Yhtenä mukaanottokriteerinä potilaiden ECOG-toimintakykyluokan (*Eastern Cooperative Oncology Group*) oli oltava 0–2. Sekundaarista MDS:ää sairastavat potilaat suljettiin pois tutkimuksesta. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli eloonjäämisaika (OS). Atsasitidiiniä annettiin ihonalaisena annoksena 75 mg/m² päivittäin 7 vuorokautta, minkä jälkeen seuraa 21 vuorokauden lepojakso (28 vuorokauden hoitojakso) mediaanin ollessa 9 jaksoa (vaihteluväli = 1–39) ja keskimäärin 10,2 jaksoa. Hoitoaikomusryhmässä (*Intent to Treat*, ITT) iän mediaani oli 69 vuotta (vaihteluväli 38–88 vuotta).

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



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

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

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

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

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

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

Vasteen arvioi tutkija tai riippumaton arviointitoimikunta (*Independent Review Committee, IRC*). Tutkijan määrittelemä kokonaisvaste (täydellinen remissio [CR] ja osittainen remissio [PR]) oli 29 % atsasitidiiniryhmässä ja 12 % yhdistetyssä CCR-ryhmässä (p = 0,0001).

IRC:n määrittelemä kokonaisvaste (CR + PR) tutkimuksessa AZA PH GL 2003 CL 001 oli 7 % (12/179) atsasitidiiniryhmässä verrattuna 1 %:iin (2/179) yhdistetyssä CCR-ryhmässä (p = 0,0113). IRC:n ja tutkijan vastearvioinnin erot johtuivat *International Working Group (IWG)* -kriteereistä,

joissa vaaditaan verisoluarvojen parantumista ja tämän parantumisen säilymistä vähintään 56 vuorokautta. Eloönjäämiselle aiheutuva hyöty osoitettiin myös potilailla, jotka eivät saavuttaneet täydellistä/osittaista vastetta atsasitidiinihoidon jälkeen. IRC:n määrittelemä hematologinen parannus (suuri tai pieni) saavutettiin 49 %:lla atsasitidiinia saaneista potilaista verrattuna 29 %:iin yhdistetyillä CCR:llä hoidetuista potilaista ($p < 0,0001$).

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

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

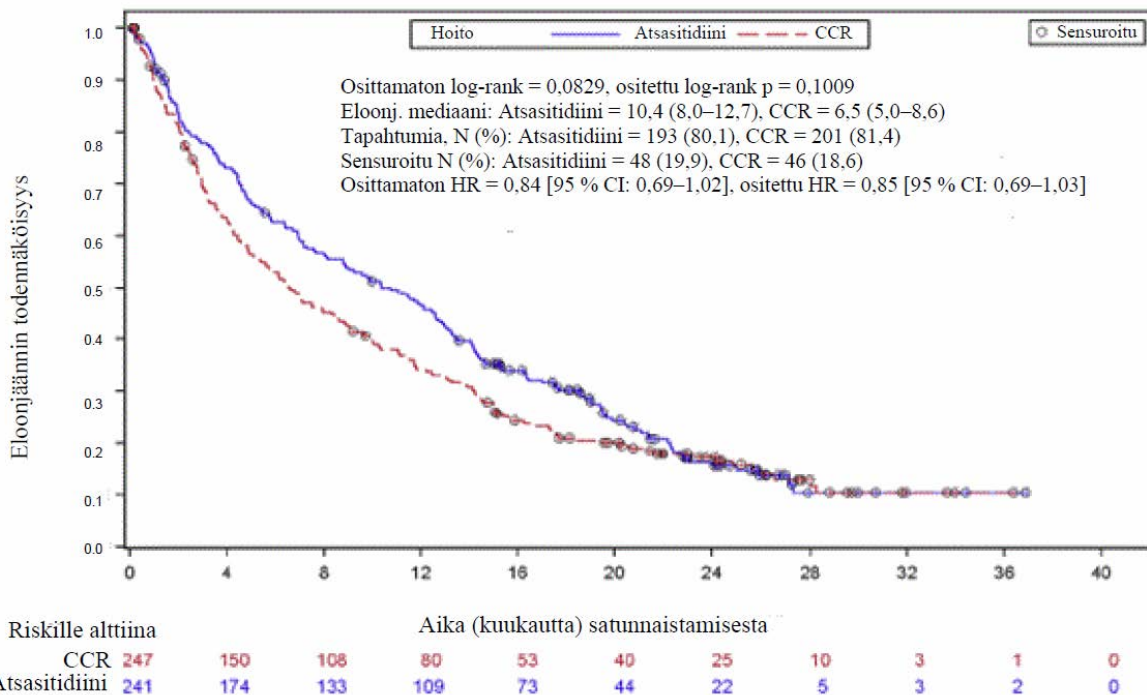
Seuraavassa esitetyt tulokset kuvaavat tutkimuksen AZA-AML-001 hoitoaikkeen mukaista (*intent-to-treat*, ITT) potilasjoukkoa (ks. hyväksytyt käyttöaiheet kohdasta 4.1).

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

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

Eliminaatio

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

Erityisryhmät

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

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnalla ei ole merkittävää vaikutusta atsasitidiinin farmakokineettiseen altistukseen ihon alle annettujen kerta-annosten ja toistuvien annosten jälkeen. Ihon alle annetun 75 mg/m²:n kerta-annoksen jälkeen keskimääräiset altistumisarvot (AUC ja C_{max}) suurenivat lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 11 % – 21 %, kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 15 % – 27 % ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 41 % – 66 % verrattuna tutkittaviin, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Altistuminen oli kuitenkin samalla yleisellä altistumisen vaihteluvälillä, joka oli havaittu niillä tutkittavilla, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Atsasitidiinia voidaan antaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille aloitusannosta muuttamatta edellyttäen, että näitä potilaita seurataan toksisuuden havaitsemiseksi, sillä atsasitidiini ja/tai sen metaboliitit erittyvät pääasiassa munuaisten kautta.

Farmakogenomiikka

Tunnetun sytidiinideaminaasin polymorfismin vaikutusta atsasitidiinin metaboliaan ei ole tutkittu virallisesti.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Atsasitidiini indusoi sekä geenimutaatioita että kromosomipoikkeavuuksia bakteeri- ja nisäkäslajien solujärjestelmissä *in vitro*. Atsasitidiinin mahdollista karsinogeenisuutta arvioitiin hiirillä ja rotilla. Atsasitidiini indusoi hematopoeettisen järjestelmän kasvaimia naarashiirissä, kun sitä annettiin vatsakalvonsisäisesti 3 kertaa viikossa 52 viikon ajan. 50 viikkoa vatsakalvonsisäisesti atsasitidiinia saaneilla hiirillä todettiin lymforetikulaarisen järjestelmän, keuhkojen, rintarauhasen ja ihon kasvainten esiintyvyyden lisääntyneen. Rotilla suoritettua tuumorigeenisuutta koskevassa kokeessa havaittiin kiveskasvainten esiintyvyyden lisääntyneen.

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E 421)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka

mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Avaamaton kuiva-ainetta sisältävä injektiopullo:

3 vuotta.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen:

Kun Azacitidine betapharm on saatettu käyttökuntoon käyttämällä injektioneesteisiin käytettävää vettä, jota ei ole säilytetty kylmässä, käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 25 °C:n lämpötilassa 45 minuuttia ja 2 °C – 8 °C:n lämpötilassa 8 tuntia.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen kestoaikaa voidaan pidentää sekoittamalla se kylmässä (2 °C – 8 °C:ssa) säilytettyyn injektioneesteisiin käytettävään veteen. Kun Azacitidine betapharm on saatettu käyttökuntoon käyttämällä kylmässä (2 °C – 8 °C:ssa) säilytettyä injektioneesteisiin käytettävää vettä, käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 2 °C – 8 °C:n lämpötilassa 22 tuntia.

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

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Kirkas lasi-injektiopullo (tyyppi D), joka on suljettu bromobutyylikumitulpalla ja repäisykorkilla ja joka sisältää 100 mg atsasitidiinia.

Pakkauskoko: Yksi injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Turvallista käsittelyä koskevat suositukset

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

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

Ohje käyttökuntoon saattamista varten

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

1. Ota esille seuraavat tarvikkeet:
atsasitidiinia sisältävä(t) injektiopullo(t); injektioneesteisiin käytettävää vettä sisältävä(t)

- injektiopullo(t); epästeriilit kirurgiset käsineet; alkoholiin kostutetut puhdistuslaput; 5 ml injektioruisku(t) neuloineen.
2. Vedä ruiskuun 4 ml injektionesteisiin käytettävää vettä varmistaen, että tyhjennät ruiskuun jääneen ilman.
 3. Työnnä 4 ml injektionesteisiin käytettävää vettä sisältävän ruiskun neula atsasitidiinia sisältävän injektiopullon kumisen yläosan läpi, ja ruiskuta injektiopulloon injektionesteisiin käytettävä vesi.
 4. Kun olet poistanut ruiskun ja neulan, ravista injektiopulloa voimakkaasti, kunnes suspensio on tasainen ja samea. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi ml suspensiota sisältää 25 mg atsasitidiinia (100 mg/4 ml). Käyttökuntoon saatettu valmiste on homogeeninen samea suspensio, jossa ei ole agglomeraatteja. Suspensio tulee hävittää, jos se sisältää isoja hiukkasia tai agglomeraatteja. Älä suodata suspensiota käyttökuntoon saattamisen jälkeen, sillä se saattaa poistaa vaikuttavan aineen. Ota huomioon, että suodattimia on joissain sovittimissa, neuloissa ja suljetuissa järjestelmissä. Tällaisia järjestelmiä ei tule käyttää lääkevalmisteen annosteluun käyttökuntoon saattamisen jälkeen.
 5. Puhdista kuminen yläosa ja aseta uusi ruisku neulan kanssa paikalleen injektiopulloon. Käännä injektiopullo ylösalaisin varmistaen, että neulan kärki on nestetason alapuolella. Vedä sitten asianmukaiseen annokseen vaadittu määrä lääkevalmistetta vetämällä mäntää taaksepäin varmistaen, että tyhjennät ruiskuun jääneen ilman. Vedä ruisku neulan kanssa pois injektiopullostani ja hävitä neula.
 6. Kiinnitä puhdas ihonalaiseen injektioon tarkoitettu neula (suositellaan 25 gaugea) tiukasti ruiskuun. Neulaa ei saa täyttää ennen injektiota paikallisten pistoskohdan reaktioiden esiintymisen vähentämiseksi.
 7. Jos annokseen tarvitaan enemmän kuin 1 injektiopullo, toista kaikki edellä mainitut toimenpiteet suspension valmistelussa. Kun annoksen suuruus on enemmän kuin 1 injektiopullo, annos tulee jakaa tasan, esim. annos 150 mg = 6 ml, 2 ruiskua, joissa kummassakin on 3 ml. Neulaan ja injektiopulloon retentoitumisen takia kaiken lääkeaineen vetäminen injektiopullostani ei välttämättä onnistu.
 8. Annosteluruiskun sisältö tulee suspensoida uudelleen välittömästi ennen antoa. Käyttökuntoon saatettua suspensiota sisältävän ruiskun tulee antaa lämmitä tasaisesti enintään 30 minuutin ajan ennen antoa, jotta se saavuttaa noin 20 °C – 25 °C:n lämpötilan. Jos aikaa kuluu enemmän kuin 30 minuuttia, suspensio tulee hävittää asianmukaisesti ja uusi annos on valmisteltava. Suspensio sisältö uudelleen pyörittämällä ruiskua voimakkaasti kämmenten välissä, kunnes suspensio on tasainen ja samea. Suspensio tulee hävittää, jos se sisältää isoja hiukkasia tai agglomeraatteja.

Käyttökuntoon saatetun valmisteen säilytys

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

Yksilöllisen annoksen laskeminen

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

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

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

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

Antotapa

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

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

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

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

betapharm Arzneimittel GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/19/1416/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

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

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

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

betapharm Arzneimittel GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Saksa

Dr. Reddy's Laboratories (UK) Limited
6 Riverview Road, East Riding Of Yorkshire
HU17 0LD Beverley
Iso-Britannia

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimitamista koskevat vaatimukset esitetään Euroopan unionin viitepäivämäärästä (EURD) ja toimittamistiheydestä tehdyssä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

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

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

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

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

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös mannitolia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine, suspensiota varten.
1 injektiopullo – 100 mg

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Valmiste on kertakäyttöinen. Ravista suspensio voimakkaasti ennen antoa.
Ihon alle.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytostaatti

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käyttöön saatetun lääkevalmisteen kesto aika, ks. pakkausseloste.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

betapharm Arzneimittel GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1416/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Azacitidine betapharm 25 mg/ml injektiokuiva-aine, suspensiota varten
atsasitidiini
Ihon alle

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

100 mg

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

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

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Azacitidine betapharm on ja mihin sitä käytetään

Mitä Azacitidine betapharm on

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

Mihin Azacitidine betapharm -valmistetta käytetään

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

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

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

Miten Azacitidine betapharm vaikuttaa

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

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

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

Älä käytä Azacitidine betapharm -valmistetta

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

- jos imetät.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Azacitidine betapharm -valmistetta

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

Verikoe

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

Lapset ja nuoret

Azacitidine betapharm -valmisteen käyttöä lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille ei suositella.

Muut lääkevalmisteet ja Azacitidine betapharm

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

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

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

Raskaus

Sinun ei tule käyttää Azacitidine betapharm -valmistetta raskauden aikana, sillä se saattaa vahingoittaa lasta. Käytä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 3 kuukauden ajan hoidon jälkeen.

Kerro heti lääkärille, jos tulet raskaaksi hoidon aikana.

Imetys

Älä imetä, jos käytät Azacitidine betapharm -valmistetta. Ei tiedetä, erittyykö tämä lääke rintamaitoon.

Hedelmällisyys

Miesten ei tule siittää lasta saadessaan Azacitidine betapharm-hoitoa. Käytä tehokasta ehkäisyä tämän lääkehoidon aikana ja 3 kuukauden ajan hoidon jälkeen.

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

3. Miten Azacitidine betapharm -valmistetta käytetään

Ennen kuin sinulle annetaan Azacitidine betapharm -valmistetta, lääkäri antaa sinulle myös pahoinvointia ja oksentelua ehkäisevää lääkettä jokaisen hoitojakson alussa, ennen kuin sinulle annetaan Azacitidine betapharm -valmistetta.

- Suositeltu annos on 75 mg/m² kehon pinta-alasta. Lääkäri päättää lääkannoksesi yleiskuntosi, pituutesi ja painosi mukaan. Lääkäri seuraa sairautesi kulkua ja saattaa tarvittaessa muuttaa saamaasi annosta.

- Azacitidine betapharm -valmistetta annetaan joka päivä yhden viikon ajan, minkä jälkeen seuraa 3 viikon tauko. Tämä ”hoitajakso” toistetaan 4 viikon välein. Saat yleensä vähintään 6 hoitajaksoa.

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

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Kerro välittömästi lääkärille, jos huomaat jonkun seuraavista haittavaikutuksista:

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

Muita haittavaikutuksia ovat:

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

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

- Lihaskivut.
- Voimattomuus.
- Painonlasku.
- Veren liian pieni kaliumpitoisuus.

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

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

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

- Allerginen (yliherkkyys-)reaktio.
- Vapina.
- Maksan vajaatoiminta.
- Suuria luumunvärisiä, kohollaan olevia kivuliaita laikkuja iholla, mihin liittyy kuumetta.
- Kivuliaat ihoaavaumat (pyoderma gangraenosum).
- Sydäntä ympäröivän pussin tulehdus (sydänpussitulehdus).

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

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

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

- Nopeasti leviävä ihoa ja kudoksia vaurioitava ihon syvien kerrosten infektio, joka voi olla hengenvaarallinen (nekrotisoiva faskiitti).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Azacitidine betapharm -valmisteen säilyttäminen

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Tämän lääkevalmisteen avaamattomat injektiopullot – ei erityisiä säilytysolosuhteita.

Kun lääkevalmiste käytetään välittömästi

Kun suspensio on saatettu käyttökuntoon, se on annettava 45 minuutin kuluessa.

Kun lääkevalmiste käytetään myöhemmin

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

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

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

Jos suspensiossa näkyy suuria hiukkasia, suspensio on hävitettävä.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Azacitidine betapharm sisältää

- Vaikuttava aine on atsasitidiini. Yksi injektiopullo sisältää 100 mg atsasitidiiniä. Kun valmiste

on saatettu käyttökuntoon 4 ml:lla injektionesteisiin käytettävää vettä, käyttökuntoon saatettu suspensio sisältää 25 mg/ml atsasitidiinia.

- Muu aine on mannitoli (E 421).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Azacitidine betapharm on valkoinen tai luonnonvalkoinen injektiokuiva-aine, suspensiota varten, ja se toimitetaan lasi-injektiopullossa, joka sisältää 100 mg atsasitidiinia. Jokainen pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

Myyntiluvan haltija

betapharm Arzneimittel GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Saksa

Valmistaja

betapharm Arzneimittel GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Saksa

tai

Dr. Reddy's Laboratories (UK) Limited
6 Riverview Road, East Riding Of Yorkshire
HU17 0LD Beverley
Iso-Britannia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

betapharm Arzneimittel GmbH
Tél/Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Lietuva

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

България

betapharm Arzneimittel GmbH
Тел.: +49 821 74881 0
info@betapharm.de

Luxembourg/Luxemburg

betapharm Arzneimittel GmbH
Tél/Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Česká republika

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: +49 821 74881 0
info@betapharm.de

Magyarország

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel.: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Danmark

betapharm Arzneimittel GmbH
Tlf: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Malta

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Deutschland

betapharm Arzneimittel GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Tel: + 49 821 74881 0

Nederland

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

info@betapharm.de

Eesti

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Ελλάδα

betapharm Arzneimittel GmbH
Τηλ: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

España

Reddy Pharma Iberia S.A.U.
Avenida Josep Tarradellas nº 38
E-08029 Barcelona
Tel: + 34 93 355 49 16
spain@drreddys.com

France

Reddy Pharma SAS
9 avenue Edouard Belin
F-92500 Rueil-Malmaison
Tél: + 33 1 85 78 17 25
bertrandduval@drreddys.com

Hrvatska

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Ireland

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Ísland

betapharm Arzneimittel GmbH
Sími: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Italia

Dr. Reddy's S.r.l.
Piazza Santa Maria Beltrade, 1
I-20123 Milano
Tel: + 39(0)2 70106808
infoitaly@drreddys.com

Κύπρος

betapharm Arzneimittel GmbH
Τηλ: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Latvija

Norge

betapharm Arzneimittel GmbH
Tlf: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Österreich

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Polska

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel.: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Portugal

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

România

Dr. Reddy's Laboratories Romania SRL
Nicolae Caramfil st., No. 71-73, 5th floor
Bucharest 1
014142-RO
Tel: + 4021 224 0032
office@drreddys.ro

Slovenija

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Slovenská republika

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Suomi/Finland

betapharm Arzneimittel GmbH
Puh/Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Sverige

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

United Kingdom

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Dr. Reddy's Laboratories (UK) Limited
6 Riverview Road, East Riding Of Yorkshire
HU17 0LD Beverley
Tel: + 44(0)1482 389858
customerseviceuk@drredys.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla osoitteessa <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Turvallista käsittelyä koskevat suositukset

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

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

Yhteensopimattomuudet

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

Ohje käyttökuntoon saattamista varten

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

1. Ota esille seuraavat tarvikkeet:
atsasitidiinia sisältävä(t) injektio-pullo(t); injektionesteisiin käytettävää vettä sisältävä(t) injektio-pullo(t); epästeriilit kirurgiset käsineet; alkoholiin kostutetut puhdistuslaput; 5 ml injektio-ruisku(t) neuloineen.
2. Vedä ruiskuun 4 ml injektionesteisiin käytettävää vettä varmistaen, että tyhjennät ruiskuun jääneen ilman.
3. Työnnä 4 ml injektionesteisiin käytettävää vettä sisältävän ruiskun neula atsasitidiinia sisältävän injektio-pullon kumisen yläosan läpi, ja ruiskuta injektio-pulloon injektionesteisiin käytettävä vesi.
4. Kun olet poistanut ruiskun ja neulan, ravista injektio-pulloa voimakkaasti, kunnes suspensio on tasainen ja samea. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi ml suspensiota sisältää 25 mg atsasitidiinia (100 mg/4 ml). Käyttökuntoon saatettu valmiste on homogeeninen samea suspensio, jossa ei ole agglomeraatteja. Suspensio tulee hävittää, jos se sisältää isoja hiukkasia tai agglomeraatteja. Älä suodata suspensiota käyttökuntoon saattamisen jälkeen, sillä se saattaa poistaa vaikuttavan aineen. Ota huomioon, että suodattimia on joissain sovittimissa, neuloissa ja suljetuissa järjestelmissä. Tällaisia järjestelmiä ei tule käyttää lääkevalmisteen annosteluun käyttökuntoon saattamisen jälkeen.
5. Puhdista kumisen yläosa ja aseta uusi ruisku neulan kanssa paikalleen injektio-pulloon. Käännä injektio-pullo ylösalaisin varmistaen, että neulan kärki on nestetason alapuolella. Vedä sitten asianmukaiseen annokseen vaadittu määrä lääkevalmistetta vetämällä mäntää taaksepäin varmistaen, että tyhjennät ruiskuun jääneen ilman. Vedä ruisku neulan kanssa pois injektio-pullosta ja hävitä neula.
6. Kiinnitä puhdas ihonalaiseen injektioon tarkoitettu neula (suositellaan 25 gaugea) tiukasti

ruiskuun. Neulaa ei saa täyttää ennen injektiota paikallisten pistoskohdan reaktioiden esiintymisen vähentämiseksi.

7. Jos annokseen tarvitaan enemmän kuin 1 injektiopullo, toista kaikki edellä mainitut toimenpiteet suspension valmistelussa. Kun annoksen suuruus on enemmän kuin 1 injektiopullo, annos tulee jakaa tasan, esim. annos 150 mg = 6 ml, 2 ruiskua, joissa kummassakin on 3 ml. Neulaan ja injektiopulloon retentoitumisen takia kaiken lääkeaineen vetäminen injektiopullostani ei välttämättä onnistu.
8. Annosteluruiskun sisältö tulee suspensoida uudelleen välittömästi ennen antoa. Suspension lämpötilan tulee olla injektion ajankohtana noin 20 °C – 25 °C. Suspensio sisältö uudelleen pyörittämällä ruiskua voimakkaasti kämmenten välissä, kunnes suspensio on tasainen ja samea. Suspensio tulee hävittää, jos se sisältää isoja hiukkasia tai agglomeraatteja.

Käyttökuntoon saatetun valmisteen säilytys

Välitöntä käyttöä varten

Azacidine betapharm -suspensio voidaan valmistaa välittömästi ennen käyttöä, ja käyttökuntoon saatettu suspensio tulee antaa 45 minuutin kuluessa. Jos aikaa kuluu yli 45 minuuttia, käyttökuntoon saatettu suspensio tulee hävittää asianmukaisesti ja uusi annos on valmistettava.

Myöhempää käyttöä varten

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

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

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

Yksilöllisen annoksen laskeminen

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

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

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

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

Antotapa

Älä suodata suspensiota käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

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

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

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

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.