

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Azacidine Mylan 25 mg/ml injektiokuiva-aine, suspensiota varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo 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 (injektiokuiva-aine).

Valkoinen kylmäkuivattu jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

- keskisuuren-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

Azacidine Mylan -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 hoitojaksolla 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 absoluuttisesta erotuksesta plus nadiiri määrä (ts. verisolujen määrä palautumisessa \geq nadiiri määrä + $(0,5 \times [$ lähtötason määrä – 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 Mylan -hoidon jälkeen huomataan hematologista toksisuutta, seuraavaa hoitajaksoa tulee viivästyttää, kunnes trombosyyttimäärä ja ANC ovat palautuneet. Jos palautuminen saavutetaan 14 vuorokauden kuluessa, annoksen sovittaminen ei ole tarpeen. Jos palautumista ei kuitenkaan saavuteta 14 vuorokauden kuluessa, annosta tulee pienentää seuraavan taulukon mukaan. Annoksen muuttamisen jälkeen jakson kesto tulisi palauttaa 28 vuorokauteen.

| Jakson nadiiri määrä | | Annos 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 + $(0,5 \times [$ lähtötason määrä – 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 Mylan -hoidon jälkeen valkosolujen, ANC: n tai trombosyyttien väheneminen hoitoa edeltävään vähenemiseen verrattuna on $\leq 50 \%$, tai jos se on enemmän kuin 50% , mutta samalla solulinjojen differentiaatiossa on parannusta, seuraavaa jaksoa ei saa viivästyttää eikä annosta sovitata.

Jos valkosolujen, ANC: n tai trombosyyttien määrän väheneminen on enemmän kuin 50% hoitoa edeltävään vähenemiseen verrattuna eikä solulinjojen differentiaatiossa ole parannusta, seuraavaa Azacitidine Mylan -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 sovitata. Jos luuytimen solukkuus on $\leq 50 \%$, hoitoa tulee viivästyttää ja annosta pienentää seuraavan taulukon mukaan:

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

*Palautuminen = määrät \geq nadiiri määrä + $(0,5 \times [$ lähtötason määrä – nadiiri määrä $])$

Annoksen muuttamisen jälkeen seuraavan jakson kesto tulisi palauttaa 28 vuorokauteen.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

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

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Azacidine Mylan -valmistetta 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. Azacidine Mylan on vasta-aiheinen potilailla, joilla on edenneitä pahanlaatuisia maksakasvaimia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Pediatriset potilaat

Azacidine Mylan -valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0–17 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Käyttökuntoon saatettu Azacidine Mylan tulee pistää ihon alle käsivarren yläosaan, reiteen tai vatsaan.

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

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
Edenneet pahanlaatuiset maksakasvaimet (ks. kohta 4.4).
Imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hematologinen toksisuus

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 hoitjakson alkua. Ensimmäisen jakson suositellun annoksen antamisen jälkeen seuraavien jaksojen annosta tulee pienentää tai sen antoa tulee viivästyttää nadiiri määrästä ja hematologisesta vasteesta riippuen (ks. kohta 4.2). Potilaita tulee kehottaa ilmoittamaan heti kuumejaksoista. Potilaita ja lääkäreitä kehoitetaan myös tarkkailemaan verenvuodon merkkejä ja oireita.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole suoritettu virallisia tutkimuksia. Potilailla, joilla on etäpesäkkeisestä sairaudesta johtuva huomattava kasvaintaakka, on raportoitu progressiivinen maksakooma ja kuolema 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 atsasitidiinilla muihin kemoterapeuttisiin aineisiin yhdistettynä. Lisäksi viidellä kroonista myelooista leukemiaa (KML) sairastavalla sekä atsasitidiinilla ja etoposidilla hoidetulla potilaalla kehittyi renaalinen tubulaarinen asidoosi, joka määriteltiin seerumin bikarbonaattiarvon laskemisella < 20 mmol/l emäksisen virtsan ja hypokalemian (seerumin kaliumarvo < 3 mmol/l) yhteydessä. Jos tuntemattomasta syystä seerumin bikarbonaattiarvo laskee (< 20 mmol/l) tai seerumin kreatiniiniarvo tai BUN nousee, annosta tulee pienentää tai sen antoa tulee viivästyttää (ks. kohta 4.2).

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

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

Laboratoriokokeet

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

Sydän- ja keuhkosairaus

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

Nekrotisoiva faskiitti

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

Tuumorilyysioireyhtymä

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

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:) ja glutationitransferaasien (GST: t) kautta; näihin metaboloiviin entsyymeihin *in vivo* liittyviä yhteisvaikutuksia pidetään siten epätodennäköisinä.

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

Atsasitidiinilla ei ole tehty virallisia kliinisiä lääkkeen yhteisvaikutustutkimuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy miehille ja naisille

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

Raskaus

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

Atsasitidiinin vaikutuksesta ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Eläimillä on dokumentoitu atsasitidiinin käytöstä aiheutuneita haittavaikutuksia urosten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Miehille 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 %)

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

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), trombositopenia (3,5 %), yliherkkyysreaktiot (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 trombositopenia, neutropenia ja leukopenia (yleensä 3.–4. asteen), ruoansulatuselimistön tapahtumat (60,6 %), mukaan lukien pahoinvointi, oksentelu (yleensä 1.–2. asteen) tai pistoskohdan reaktiot (77,1 %, yleensä 1.–2. asteen).

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

Yleisimmät vakavat haittavaikutukset ($\geq 10\%$), 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 hättävähäikutukset (≥ 30 %) olivat ruoansulatuselimistön tapahtumat, mukaan lukien ummetus (41,9 %), pahoinvointi (39,8 %) ja ripuli (36,9 %; yleensä 1.–2. asteen); yleisoireet ja antopaikassa todettavat häitat, 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).

Hättävähäikutustaulukko

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

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 esiintyvyyden arviointiin).

Hättävähäikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa hättävähäikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Hättävähäikutusten yleisyysluokka on ilmoitettu keskeisissä tutkimuksissa todetun suurimman esiintymistiheyden mukaan.

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

| Elinjärjestelmä | Hyvin yleinen | Yleinen | Melko harvinainen | Harvinainen | Tuntematon |
|---------------------------|--|---|---------------------|-------------|-------------------------|
| Infektiot | Keuhkokuume* (mukaan lukien bakteeri-, virus- ja sieninfektiot), nasofaryngiitti | Sepsis* (mukaan lukien bakteeri-, virus- ja sieninfektiot) neutropeeninen sepsis*, hengitystieinfektio (mukaan lukien ylähengitystiet ja keuhkoputket), virtsatieinfektio, selluliitti, divertikuliitti, suun sieninfektio, sinuiitti, faryngiitti, riniitti, herpes simplex, ihoinfektio | | | Nekrotisoiva faskiitti* |
| Veri ja imukudos | Kuumeinen neutropenia*, neutropenia, leukopenia, trombosytopenia, anemia | Pansytopenia*, luuytimen vajaatoiminta | | | |
| Immuunijärjestelmä | | | Yliherkkyysreaktiot | | |

| Elinjärjestelmä | Hyvin yleinen | Yleinen | Melko harvinainen | Harvinainen | Tunteaton |
|---|--|---|---|---------------------------------|------------------|
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | Ruokahaluttomuus, ruokahalun heikentyminen, hypokalemia | Kuivuminen | | Tuumorilyysioireyhtymä | |
| Psyykkiset häiriöt | Unettomuus | Sekavuustila, ahdistuneisuus | | | |
| Hermosto | Huimaus, päänsärky | Kallonsisäinen verenvuoto*, pyörtyminen, uneliaisuus, letargia | | | |
| Silmät | | Silmäverenvuoto, sidekalvon verenvuoto | | | |
| Sydän | | Perikardiaalinen effuusio | Sydänpussitulehdus | | |
| Verisuonisto | | Hypotensio*, hypertensio, ortostaattinen hypotensio, hematooma | | | |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | Hengenahdistus, nenäverenvuoto | Keuhkopussin nestekestymä, rasitushengenahdistus, nielun ja kurkunpään kipu | | Interstitiaalinen keuhkosairaus | |
| Ruoansulatuselinten toiminta | Ripuli, oksentelu, ummetus, pahoinvointi, vatsakipu (mukaan lukien ylä- ja alavatsavaivat) | Ruoansulatuselinten verenvuoto* (mukaan lukien suun verenvuoto), pukamavuoto, stomatiitti, ienverenvuoto, ruoansulatushäiriöt | | | |
| Maksa ja sappi | | | Maksan vajaatoiminta*, progressiivinen maksakooma | | |

| Elinjärjestelmä | Hyvin yleinen | Yleinen | Melko harvinainen | Harvinainen | Tuntematon |
|--|--|--|---|--|------------|
| Iho ja ihonalainen kudosis | Petekia, kutina (mukaan lukien yleistynyt), ihottuma, mustelma | Purppura, kaljuus, nokkosihottuma, punoitus, täpläihottuma | Sweetin oireyhtymä (akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatoosi), ihon märkäinen kuolio (pyoderma gangraenosum) | | |
| Luusto, lihakset ja sidekudosis | Nivelkipu, tuki- ja liikuntaelimen kipu (mukaan lukien selkä-, luu- ja raajakipu) | Lihasspasmit, lihaskipu | | | |
| Munuaiset ja virtsatie | | Munuaisten vajaatoiminta*, verivirtsaisuus, kohonnut seerumin kreatiniiniarvo | Munuaisperäinen asidoosi | | |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Kuume*, väsymys, voimattomuus, rintakipu, pistoskohdan punoitus, pistoskohdan kipu, pistoskohdan reaktio (määrittelemätön) | Mustelma, hematooma, kovettuma, ihottuma, kutina, tulehdus, värinmuutos, kyhmy ja verenvuoto (pistoskohdassa), huonovointisuus, vilunväreet, katetrintikohdan verenvuoto | | Pistoskohdan nekroosi (pistoskohdassa) | |
| Tutkimukset | Painonlasku | | | | |

*= kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu harvoin

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Hematologiset haittavaikutukset

Atsatiidiinihoidon 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 rutiinimaisella seurannalla ja viivästyttämällä atsatiidiinin antoa seuraavassa jaksossa, antibioottiprofylaksilla ja/tai kasvutekijätuella (esim. G-CSF) neutropeniassa sekä verensiirroilla anemiassa tai trombositopeniassa tarpeen mukaan.

Infektiot

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

Verenvuoto

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

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 hoitajakson aikana, ja niillä oli taipumus vähentyä seuraavien jaksojen myötä. Ihonalaiset haittavaikutukset, kuten pistoskohdan ihottuma/tulehdus/kutina, ihottuma, punoitus ja iholeesio saattavat vaatia hoitoa samanaikaisilla lääkevalmisteilla kuten antihistamiineilla, kortikosteroideilla ja muilla tulehduskipulääkkeillä (NSAID). Nämä ihoreaktiot on erotettava pehmytkudosinfektioista, joita voi esiintyä toisinaan pistoskohdassa. Pehmytkudosinfektioita, mukaan lukien selluliittia ja nekrotisoivaa faskiittia, jotka ovat harvinaisissa tapauksissa johtaneet kuolemaan, on raportoitu atsasiidiinin käytössä valmisteen markkinoille tulon jälkeen. Haittavaikutuksina ilmaantuvien infektioiden kliininen hoito, ks. kohta 4.8 Infektiot.

Ruoansulatuselimistön haittavaikutukset

Yleisimmin raportoidut atsasiidiinihoitoon 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

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

Maksaan kohdistuvat haittavaikutukset

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

Sydäntapahtumat

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

Iäkkäät potilaat

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

Pediatriset potilaat

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

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

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

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

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Atsasitidiinin uskotaan vaikuttavan antineoplastisesti usealla mekanismilla mukaan lukien sytotoksisuus poikkeavia hematopoieettisia soluja kohtaan luuytimessä ja DNA:n hypometylaatio. Atsasitidiinin sytotoksiset vaikutukset voivat johtua useista mekanismeista mukaan lukien DNA:n, RNA:n ja proteiinisynteesin estyminen, liittyminen RNA:han ja DNA:han sekä DNA-vaurion reittien aktivoituminen. Ei-proliferoituvat solut ovat suhteellisen epäherkkiä atsasitidiinille. Atsasitidiinin liittyminen DNA:han johtaa DNA:n metyyliitransferaasien inaktivoitumiseen, mikä johtaa DNA:n hypometylaatioon.

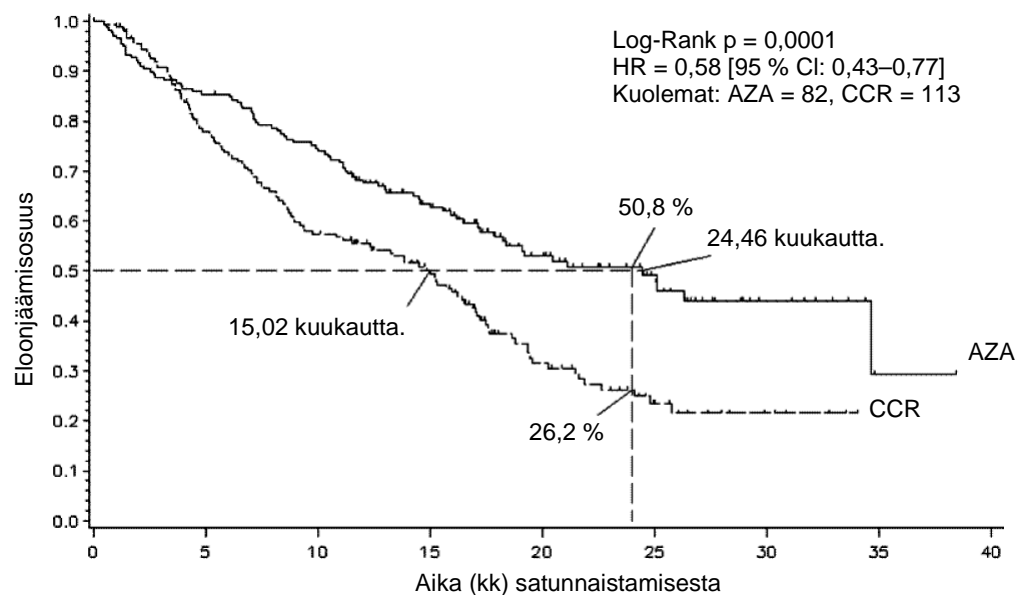
Normaalissa solukierron säätelyssä, erilaistumisessa ja kuoleman reiteillä osallisten poikkeavasti metyloituneiden geenien DNA:n hypometylaatio voi johtaa geenin uudelleen ilmentymiseen ja syöpäsolujen syöpää estävien toimintojen palautumiseen. DNA:n hypometylaation suhteellista tärkeyttä kliinisiin tuloksiin ei ole määritetty verrattuna sytotoksisuuteen tai muihin atsasitidiinin toimintoihin.

Kliininen teho ja turvallisuus

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

Atsasitidiinin teho ja turvallisuus tutkittiin kansainvälisessä kontrolloidussa, avoimessa, satunnaistetussa, vaiheen 3 vertailevassa monikeskus- ja rinnakkaisryhmätutkimuksessa (AZA PH GL 2003 CL 001) aikuispotilailla, joilla oli keskisuuren-2 ja korkean riskin MDS *International Prognostic Scoring System (IPSS)* -luokituksen mukaan, refraktaarinen blastianemia (*refractory anaemia with excess blasts*, RAEB), refraktaarinen blastianemia transformaatiossa (*refractory anaemia with excess blasts in transformation*, RAEB-T) ja modifioitunut krooninen myelomonosyyttinen leukemia *French American British (FAB)* -luokituksen mukaan. RAEB-T-potilaita (blasteja 21–30 %) pidetään nykyisin AML-potilaina tämänhetkessä WHO:n luokituksessa. Atsasitidiinia ja parasta tukihoitoa (*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 atsasitidiinia. Yhtenä mukaanottokriteerinä potilaiden ECOG-toimintakykyluokan (*Eastern Cooperative Oncology Group*) oli oltava 0–2. Sekundaarista MDS:ää sairastavat potilaat suljettiin pois tutkimuksesta. Tutkimuksen ensisijainen päätepiste oli eloonjäämisaika. Atsasitidiinia 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-analyysissä atsasitidiinihoitoon liittyi 24,46 kuukauden eloonjäämisajan mediaani verrattuna 15,02 kuukauteen CCR-hoitoa saavilla potilailla, mikä tarkoittaa 9,4 kuukauden eroa (ositettu log-rank p-arvo 0,0001). Hoitovaikutuksen vaarasuhde (HR) oli 0,58 (95 % CI: 0,43–0,77). Kahden vuoden eloonjäämisluvut olivat 50,8 % atsasitidiinia saavilla potilailla verrattuna 26,2 % CCR-hoitoa saavilla potilailla (p<0,0001).



| # riski | | | | | | | | | |
|---------|-----|-----|-----|----|----|----|----|---|---|
| AZA | 179 | 152 | 130 | 85 | 52 | 30 | 10 | 1 | 0 |
| CCR | 179 | 132 | 95 | 69 | 32 | 14 | 5 | 0 | 0 |

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

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

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

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

Atsasiidiinihoitoon 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.

Atsasiidiinihoitoon liittyi myös sytopenioiden ja niihin liittyvien oireiden väheneminen. Atsasiidiinihoito johti pienempään punasolu- ja trombosyyttisiirtojen tarpeeseen. Lähtötasolla punasolusiirroista riippuvaisista atsasiidiiniryhmän 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 atsasiidiiniryhmässä.

Vasteen arvioi tutkija tai riippumaton arviointitoimikunta (*Independent Review Committee, IRC*). Tutkijan määrittelemä kokonaisvaste (täydellinen remissio [CR] ja osittainen remissio [PR]) oli 29 % atsasiidiiniryhmässä 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) atsasiidiiniryhmässä 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. Eloonjäämiselle aiheutuva hyöty osoitettiin myös potilailla, jotka eivät saavuttaneet täydellistä/osittaista vastetta atsasiidiinihoidon jälkeen. IRC: n määrittelemä hematologinen parannus (suuri tai pieni) saavutettiin 49 %:lla atsasiidiinia 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 atsasiidiiniryhmässä ja yhdistetyssä CCR-ryhmässä. Pieni sytogeneettinen vaste oli tilastollisesti merkittävästi (p=0,0015) korkeampi atsasiidiiniryhmässä (34 %) yhdistettyyn CCR-ryhmään verrattuna (10 %).

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

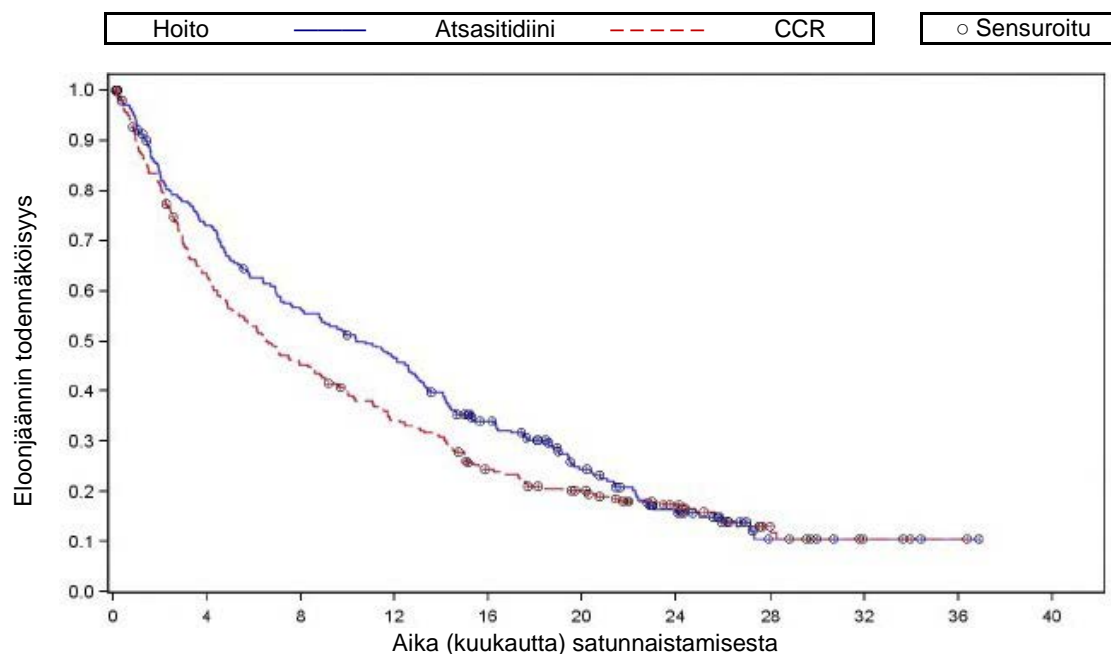
Seuraavassa esitetyt tulokset kuvaavat tutkimuksen AZA-AML-001 hoitoaikeen mukaista (*intent-to-treat, ITT*) potilasjoukkoa (ks. hyväksytyt käyttöaihe kohdasta 4.1).

Atsasiidiinin 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. Atsasiidiinia + 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 atsasiidiinia. Mukaanottokriteerien mukaan potilaiden ECOG-toimintakykyluokan oli oltava 0–2 ja sytogeneettisten poikkeavuuksien ennusteeltaan kohtalaisia tai huonoja. Tutkimuksen ensisijainen päätepiste oli eloonjäämisaika.

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

Lähtötason yksilölliset parametrit olivat verrannolliset atsasiidiini- 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 atsasiidiini ja 247 CCR) suoritetussa ITT-analysissä atsasiidiinihoitoon 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 % atsasiidiiniä saaneilla potilailla ja 34,3 % CCR-hoitoa saaneilla potilailla.



Osittamaton log-rank p=0,0829, ositettu log-rank p=0,1009
 Elooj. mediaani: Atsasiidiini = 10,4 (8,0–12,7), CCR = 6,5 (5,0–8,6)
 Tapahtumia, N (%): Atsasiidiini = 193 (80,1), CCR = 201 (81,4)
 Sensuroitu N (%): Atsasiidiini = 48 (19,9), CCR = 46 (18,6)
 Osittamaton HR = 0,84 [95 % CI: 0,69–1,02], ositettu HR = 0,85 [95 % CI 0,69–1,03]

Riskille alttiina

| | | | | | | | | | | | |
|--------------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|---|---|---|
| CCR | 247 | 150 | 108 | 80 | 53 | 40 | 25 | 10 | 3 | 1 | 0 |
| Atsasiidiini | 241 | 174 | 133 | 109 | 73 | 44 | 22 | 5 | 3 | 2 | 0 |

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

Vaikka tutkimuksella ei ollut voimaa osoittaa tilastollisesti merkitsevää eroa, kun atsasiidiiniä verrattiin ennalta valittuihin CCR-hoitoryhmiin, atsasiidiinihoitoa 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.

Atsatisidiiniä 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 vaarasuhde saavutti tilastollisen merkitsevyyden, mikä koski myös potilaita, joilla oli epäsuotuisa sytogeneettinen riski, AML-potilaita, joilla oli myelodysplastisia muutoksia, alle 75-vuotiaita potilaita, naispotilaita ja valkoihoisia potilaita.

Hematologiset ja sytogeneettiset vasteet olivat samankaltaisia sekä tutkijan että IRC:n arvioimina. IRC:n määrittelemä kokonaisvasteprosentti (täydellinen remissio [CR] + täydellinen remissio ilman verisolujen määrän täydellistä palautumista [CRi]) oli 27,8 % atsatisidiiniryhmässä 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) atsatisidiiniryhmässä ja 12,3 kuukautta (95 % CI: 9,0–17,0) yhdistetyssä CCR-ryhmässä. Atsatisidiinin hyöty eloonjäämiselle CCR-hoitoon verrattuna osoitettiin myös potilailla, jotka eivät saavuttaneet täydellistä vastetta.

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

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

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

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

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

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

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

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

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

Pienen otoskoon takia atsasitidiinin tehoa pediatrien potilaiden AML:n hoidossa ei voida varmistaa.

Turvallisuustiedot: ks. kohta 4.8.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Atsasitidiini läpikäy spontaanin hydrolyysin ja sytidiinideaminaasin välittämän deaminaation. Ihmisen maksan S9-fraktioissa metaboliittien muodostuminen oli NADPH:sta riippumatonta, mikä viittaa siihen, ettei atsasitidiinin metabolia ole sytokromi P450:n isoentsyymien välittämää. *In vitro* - tutkimus, jossa atsasitidiinia tutkittiin viljeltyjen ihmisen hepatosyyttien kanssa, osoitti, että 1,0 µM–100 µM:n pitoisuuksissa (ts. noin 30-kertaisesti suuremmissa kuin kliinisesti saavutettavissa pitoisuuksissa) atsasitidiini ei indusoi CYP 1A2:ta, 2C19:ää tai 3A4:ää tai 3A5:ttä. Tutkimuksissa,

joissa arvioitiin erilaisten P450:n isoentsyymien (CYP) (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4) inhiboitumista, atsasitidiini aina 100 µM:iin saakka ei kehittänyt inhibitiota. Sen vuoksi on epätodennäköistä, että atsasitidiini indusoi tai estäisi CYP-entsyymiä kliinisesti saavutettavissa plasmapitoisuuksissa.

Eliminaatio

Atsasitidiini 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 farmakokineetiikkaan ei ole virallisesti tutkittu.

Pediatriset potilaat

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

Kun atsasitidiinia annettiin laskimoon 75 mg/m², se saavutti C_{max}:n 0,083 tunnissa sekä MDS- että JMML-ryhmässä. C_{max}:n geometrinen keskiarvo oli 1797,5 ng/ml (MDS-potilaat) ja 1066,3 ng/ml (JMML-potilaat), ja AUC_{0-∞}:n geometrinen keskiarvo oli 606,9 ng·h/ml (MDS-potilaat) ja 240,2 ng·t/ml (JMML-potilaat). Jakautumistilavuuden geometrinen keskiarvo oli MDS-tutkittavilla 103,9 l ja JMML-tutkittavilla 61,1 l. Vaikutti siltä, että kokonaisplasma-altistus atsasitidiinille olisi ollut MDS-tutkittavilla suurempi; sekä AUC- että C_{max}-arvoissa havaittiin kuitenkin kohtalaista tai suurta vaihtelua.

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

Tutkimuksen AZA-JMML-001 farmakokineettiset tutkimustiedot koottiin yhteen ja niitä verrattiin tutkimuksen AZA-2002-BA-002 kuuteen MDS-aikuispotilaaseen, joille annettiin 75 mg/m² atsasitidiinia laskimoon. Laskimoon annetun atsasitidiinin keskimääräiset C_{max} ja AUC_{0-t} olivat samankaltaiset aikuispotilaiden ja pediatristen potilaiden välillä (C_{max}: 2750 ng/ml vrt. 2841 ng/ml; AUC_{0-t}: 1025 ng·h/ml vrt. 882.1 ng·h/ml).

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

Kun atsasitidiinia annettiin useita 100 mg/m² annoksia, C_{max}:n geometrinen keskiarvo oli 1557 ng/ml ja AUC_{0-tau}:n geometrinen keskiarvo oli 899,6 ng·h/ml ensimmäisen hoitajakson seitsemäntenä päivänä. Tutkittavien välinen vaihtelu oli suurta (CV% 201,6 % ja vastaavasti 87,8 %). Atsasitidiinin C_{max} saavutettiin nopeasti mediaaniajassa 0,090 tuntia laskimoon annon jälkeen, ja pitoisuuksien pienenemisen geometrinen keskiarvo $t_{1/2}$ oli 0,380 tuntia. Puhdistuman ja jakautumistilavuuden geometriset keskiarvot olivat 127,2 l/h ja vastaavasti 70,2 l/h.

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

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnalla ei ole merkittävää vaikutusta atsasitidiinin farmakokineettiseen altistukseen ihon alle annettujen kerta-annosten ja toistuvien annosten jälkeen. Ihon alle annetun 75 mg/m²:n kerta-annoksen jälkeen keskimääräiset altistumisarvot (AUC ja C_{max}) suurenevät 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. Atsasiidiiniä voidaan antaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille aloitusannosta muuttamatta edellyttäen, että näitä potilaita seurataan toksisuuden havaitsemiseksi, sillä atsasiidiini ja/tai sen metaboliitit erittyvät pääasiassa munuaisten kautta.

Farmakogenomiikka

Tunnetun sytidiinideaminaasin polymorfismin vaikutusta atsasiidiinin metaboliaan ei ole tutkittu virallisesti.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Hiirillä suoritetuissa varhaisen vaiheen sikiötöksisuutta koskevissa kokeissa todettu kohtukuolemien (lisääntynyt imeytyminen) esiintyvyys oli 44 % organogeneesin aikana annetun yksittäisen vatsakalvonsisäisen atsasiidiinipistoksen jälkeen. Aivojen kehitysvaurioita on todettu hiirillä, joille annettiin atsasiidiinia kovan suulaen sulkeutumisen aikana tai ennen sitä. Rotilla atsasiidiini 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, kampurajalka, syndaktylia, oligodaktylia) ja muut (mikroftalmia, mikrognatia, vatsahalkio, ödeema ja kylkiluiden epämuodostumat).

Atsasiidiinin anto uroshiirille ennen parittelua naarashiirien kanssa, jotka eivät saaneet atsasiidiinia, johti heikentyneeseen hedelmällisyyteen ja keskenmenoon tai jälkeläisten menetykseen hedelmöitystä seuraavassa embryonaalisessa ja syntymän jälkeisessä kehityksessä.

Atsasiidiinin antamisesta urosrotille seurasi kivesten ja lisäkivesten painon pieneneminen, siittiöiden määrän väheneminen, raskauksien väheneminen, epämuodostuneiden alkioiden lisääntyminen ja alkio menetysten lisääntyminen paritelluilla naarailta (ks. kohta 4.4).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E421)

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto-aika

Avaamaton kuiva-ainetta sisältävä injektio-pullo:

2 vuotta

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen

Kun Azacitidine Mylan on saatettu käyttökuntoon käyttämällä injektioneiteisiin käytettävää vettä, jota ei ole säilytetty kylmässä, käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan huoneenlämmössä 1 tunnin ja 2 °C – 8 °C:n lämpötilassa 8 tuntia.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen kestoaikaa voidaan pidentää sekoittamalla se kylmässä (2 °C – 8 °C:ssa) säilytettyyn injektioneiteisiin käytettävään veteen. Kun Azacitidine Mylan on saatettu käyttökuntoon käyttämällä kylmässä (2 °C – 8 °C:ssa) säilytettyä injektioneiteisiin 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 injektioneiteisiin 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 injektioneiteisiin käytettävää vettä.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kirkas, väritön, tyyppin I lasi-injektioipullo, jossa on harmaa halobutylikumitulppa ja alumiinisuljin ja joka sisältää 100 mg atsasitidiinia.

Pakkauskoko: 1 injektioipullo ja 7 injektioipulloa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Turvallista käsittelyä koskevat suositukset

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

1. Ota esille seuraavat tarvikkeet:
atsasitidiinia sisältävä(t) injektioipullo(t), injektioneiteisiin käytettävää vettä sisältävä(t) injektioipullo(t), epästeriilit kirurgiset käsineet, alkoholiin kostutetut puhdistuslaput, 5 ml injektioiruisku(t) neuloineen.
2. Vedä ruiskuun 4 ml injektioneiteisiin käytettävää vettä varmistaen, että tyhjennät ruiskuun jääneen ilman.
3. Työnnä 4 ml injektioneiteisiin käytettävää vettä sisältävän ruiskun neula atsasitidiinia sisältävän injektioipullon kumisen yläosan läpi, ja ruiskuta injektioipulloon injektioneiteisiin 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 atsisitidiiniä (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 injektiopullosta ja hävitä neula.
6. Kiinnitä puhdas ihonalaiseen injektioon tarkoitettu neula (suositellaan 25 gaugea) tiukasti ruiskuun. Neulaa ei saa täyttää ennen injektiota paikallisten pistoskohdan reaktioiden esiintymisen vähentämiseksi.
7. Jos annokseen tarvitaan enemmän kuin 1 injektiopullo, toista kaikki edellä mainitut toimenpiteet suspension valmistelussa. Kun 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 injektiopullosta ei välttämättä onnistu.
8. Annosteluruiskun sisällön 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:
 Kokonaisannos (mg) = Annos (mg/m²) × BSA (m²)

Seuraava taulukko on vain esimerkki siitä, miten yksilölliset atsisitidiiniannokset 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 Mylan 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

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13, Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1426/001
EU/1/20/1426/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <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)

Drehm Pharma GmbH
Hietzinger Hauptstraße 37
Wien, 1130, Itävalta

Tai

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe
Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352, Saksa

Lääkevalmisteiden painetuissa pakkauselosteissa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteiden osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä 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**

Azacididine Mylan 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 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

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

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13, Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1426/001
EU/1/20/1426/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

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

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

100 mg

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

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

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Azacidine Mylan on ja mihin sitä käytetään

Mitä Azacidine Mylan on

Azacidine Mylan on syöpälääke, joka kuuluu lääkeryhmään nimeltään antimetaboliitit. Azacidine Mylan sisältää vaikuttavana aineena atsasitidiinia.

Mihin Azacidine Mylan -valmistetta käytetään

Azacidine Mylan -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 Azacidine Mylan vaikuttaa

Azacidine Mylan 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 Azacidine Mylan -valmisteen vaikutusta koskevia kysymyksiä tai jos haluat tietää, miksi tätä lääkettä on määrätty sinulle.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Azacidine Mylan -valmistetta

Älä käytä Azacidine Mylan -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 Mylan -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 Mylan -hoidon aloittamista ja jokaisen hoitjakson alussa. Siten tarkistetaan, että sinulla on riittävästi verisoluja ja että maksasi ja munuaisesi toimivat asianmukaisesti.

Lapset ja nuoret

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

Muut lääkevalmisteet ja Azacitidine Mylan

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Tämä on tarpeen sen vuoksi, että Azacitidine Mylan saattaa vaikuttaa muiden lääkkeiden toimintaan. Myös muut lääkkeet saattavat vaikuttaa Azacitidine Mylan -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 Mylan -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 Mylan -valmistetta. Ei tiedetä, erittykö tämä lääke rintamaitoon.

Hedelmällisyys

Miesten ei tule siittää lasta saadessaan Azacitidine Mylan -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 Mylan -valmistetta käytetään

Ennen kuin sinulle annetaan Azacitidine Mylan -valmistetta, lääkäri antaa sinulle myös pahoinvointia ja oksentelua ehkäisevää lääkettä jokaisen hoitjakson alussa.

- 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 Mylan -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 infektoita.
- 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 hättävähäikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä)

- Kallonsisäinen verenvuoto.
- Bakteerien aiheuttama veri-infektio (verenmyrkytys). Tämä saattaa johtua veren vähäisestä valkosolumäärästä.
- Luuytimen vajaatoiminta. Tämä voi johtaa punasolujen, valkosolujen ja verihiutaleiden määrän vähenemiseen.
- Anemiatyyppi, jossa punasolujen, valkosolujen ja verihiutaleiden määrä vähenee.
- Virtsatieinfektio.
- Huulirakkuloita aiheuttava virusinfektio (herpes).
- Ienverenvuoto, verenvuoto vatsassa tai suolistossa, peräpukamien aiheuttama verenvuoto peräaukon alueella (pukamavuoto), silmäverenvuoto, verenpurkauma ihon alla tai ihoosi (hematooma).
- Verivirtsaisuus.
- Haavaumat suussa tai kielessä.
- Ihomuutokset pistoskohdassa. Tähän kuuluu turvotus, kovettuma, mustelma, verenpurkauma ihoon (hematooma), ihottuma, kutina ja ihon värin muutokset.
- Ihon punoitus.
- Ihotulehdus (selluliitti).
- Nenä- ja kurkkuiinfektio 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 sieni-infektio).
- 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 hättävähäikutukset (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 esiintyvyyden 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. Azacidine Mylan -valmisteen säilyttäminen

Lääkäri, apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja vastaa Azacidine Mylan -valmisteen säilyttämisestä. He myös vastaavat Azacidine Mylan -valmisteen käyttöön valmistelusta ja käyttämättömän Azacidine Mylan -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 käyttökuuntoon, se on annettava 1 tunnin kuluessa.

Kun lääkevalmiste käytetään myöhemmin

Jos Azacidine Mylan -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 Azacidine Mylan -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.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Azacitidine Mylan sisältää

- Vaikuttava aine on atsasitidiini. Yksi kuiva-ainetta sisältävä injektiopullo sisältää 100 mg atsasitidiinia. Kun valmiste on saatettu käyttökuntoon 4 ml:lla injektioneiteisiin käytettävää vettä, käyttökuntoon saatettu suspensio sisältää 25 mg/ml atsasitidiinia.
- Muu aine on mannitoli (E421).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Azacitidine Mylan on valkoinen injektiokuiva-aine, suspensiota varten, ja se toimitetaan lasi-injektiopullossa, joka sisältää 100 mg atsasitidiinia. Jokainen pakkaus sisältää yhden injektiopullon tai 7 injektiopulloa.

Myyntiluvan haltija

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13, Irlanti

Valmistaja

Drehm Pharma GmbH
Hietzinger Hauptstraße 37
Wien, 1130, Itävalta

Tai

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe
Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352, Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Mylan Healthcare CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

Mylan Denmark ApS
Tel: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Mylan Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 993 6410

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
Tel: + 34 900 102 712

France

Mylan S.A.S
Tél : +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 (0) 87 1694982

Ísland

Icepharma hf
Tel: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Norge

Mylan Healthcare Norge AS
Tel: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Mylan s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Mylan Finland OY
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}

Muut tiedonlähteet

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

Tämä pakkauseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Turvallista käsittelyä koskevat suositukset

Azacitidine Mylan 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.

Yhteensopimattomuudet

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

Ohje käyttökuntoon saattamista varten

Azacitidine Mylan 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 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 injektio(pullon) kumisen yläosan läpi, ja ruiskuta injektio(pullo)on injektionesteisiin käytettävä vesi.
4. Kun olet poistanut ruiskun ja neulan, ravista injektio(pullo) 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 injektio(pullo)on. 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(pullo)sta 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 injektio(pullo), toista kaikki edellä mainitut toimenpiteet suspension valmistelussa. Kun annoksen suuruus on enemmän kuin 1 injektio(pullo), annos tulee jakaa tasan, esim. annos 150 mg = 6 ml, 2 ruiskua, joissa kummassakin on 3 ml. Neulaan ja injektio(pullo)on retentoitumisen takia kaiken lääkeaineen vetäminen injektio(pullo)sta ei välttämättä onnistu.
8. Annosteluruiskun sisällön 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

Välittömä käyttöä varten

Azacidine Mylan -suspensio voidaan valmistaa välittömästi ennen käyttöä, ja käyttökuntoon saatettu suspensio tulee antaa 1 tunnin kuluessa. Jos aikaa kuluu yli 1 tunti, käyttökuntoon saatettu suspensio tulee hävittää asianmukaisesti ja uusi annos on valmisteltava.

Myöhempää käyttöä varten

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

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

Käyttökuntoon saatettua suspensiota sisältävän ruiskun tulee antaa 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.

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 Azacidine Mylan 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.