

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Azacitidine Kabi 25 mg/ml stungulyfsstofn, dreifa.

## 2. INNIHALDSLÝSING

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

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn, dreifa.

Hvítt eða nánast hvítt frostþurrkað duft eða kaka.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

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

- Miðlungs-2 og há-áhættu mergrangvöxt (MDS) samkvæmt „International Prognostic Scoring System“ (IPSS),
- Langvinnt mergfrumu- og einkjörnungahvítblæði (CMML) með 10-29% mergkímfrumur, án mergofvaxtarröskunar,
- Brátt mergfrumuhvítblæði (AML) með 20-30% kímfrumum og fjöllínulegum rangvexti, samkvæmt flokkun Alþjóðaheilbrigðisstofnunarinnar (WHO),
- Brátt mergfrumuhvítblæði með >30% mergkímfrumur samkvæmt flokkun Alþjóðaheilbrigðisstofnunarinnar.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

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

#### Skammtar

Ráðlagður byrjunarskammtur í fyrstu meðferðarlötu fyrir alla sjúklinga, burtséð frá blóðsjúkdómafræðilegum grunngildum, er 75 mg/m<sup>2</sup> af líkamsyfirborði, sprautað daglega undir húð í 7 daga, með 21 dags hléi í kjölfarið (28 daga meðferðarlöta).

Mælt er með því að sjúklingarnir fái að minnsta kosti 6 meðferðarlötu. Meðferðinni skal haldið áfram svo lengi sem sjúklingurinn hefur ávinning af henni eða þar til sjúkdómurinn ágerist.

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

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

## Prófanir á rannsóknarstofum

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

### *Aðlögun skammta vegna eiturverkana á blóð*

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

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

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

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

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

*Sjúklingar sem eru með lækkuð grunnblóðgildi (þ.e. hvít blóðkorn  $< 3,0 \times 10^9/l$  eða heildarfjöldi daufkyrninga  $< 1,5 \times 10^9/l$  eða blóðflögur  $< 75,0 \times 10^9/l$ ) fyrir upphafsmeðferð*

Ekki þarf að seinka næstu lotu né heldur gera neina aðlögun á skammti í kjölfar azasítidín meðferðar ef fækkun hvítra blóðkorna eða heildarfjölda daufkyrninga eða blóðflagna er  $\leq 50\%$  frá því áður en meðferð hófst eða meiri en 50% og bati kemur fram við frumulínusamanburð.

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

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

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

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

## Sérstakir hópar

### *Aldraðir*

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

### *Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi*

Azasítidín má gefa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi án aðlögunar upphafsskammts (sjá kafla 5.2). Ef fram kemur óútskýrð lækkun á bíkarbónati í sermi sem er minni en 20 mmól/l, skal minnka skammtinn um 50% í næstu lotu. Ef fram koma óútskýrðar hækkningar á kreatíníni í sermi eða köfnunarefni úr þvagefni í blóði (BUN)  $\geq 2$ -falt yfir grunnildum og yfir eðlilegum efri mörkum (ULN) skal seinka næstu lotu þar til gildin verða eðlileg aftur eða ná grunnildum og skammtinn skal þá minnka um 50% í næstu meðferðarlotu (sjá kafla 4.4).

### *Sjúklingar með skerta lifrarástarfsemi*

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

### *Börn*

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun azasítidíns hjá börnum á aldrinum 0-17 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

### Lyfjagjöf

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

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

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Langt gengið illkynja lifraráxli (sjá kafla 4.4). Brjósttagjöf (sjá kafla 4.6).

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

### Eiturverkanir á blóð

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

### Skert lifrarástarfsemi

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

## Skert nýrnastarfsemi

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

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

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

## Prófanir á rannsóknarstofum

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

## Hjarta og lungnasjúkdómar

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

## Drepmyndandi fellsbólga (e. necrotising fasciitis)

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

## Æxlislýsuheilkenni

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

## Aðgreiningarheilkenni (differentiation syndrome)

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

#### 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

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

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

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

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

##### Konur sem geta orðið þungaðar / Getnaðarvarnir karla og kvenna

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

##### Meðganga

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

##### Brjóstgjöf

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

##### Frjósemi

Engar niðurstöður eru til um rannsóknir á mönnum hvað varðar áhrif azasítidíns á frjósemi. Hvað dýr varðar hafa aukaverkanir á frjósemi karldýra verið skráðar við notkun azasítidíns (sjá kafla 5.3). Karlkyns sjúklingum skal ráðlagt að leita ráðgjafar um geymslu sæðis áður en þeir hefja meðferðina.

#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

#### 4.8 Aukaverkanir

##### Samantekt á upplýsingum um öryggi

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

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

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

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

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

Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar ( $\geq 10\%$ ) sem sástu í azasítidín meðferðarminum í AZA-AML-001 voru daufkyrningafæð ásamt hita (25,0%), lungnabólga (20,3%) og sóttthiti (10,6%). Aðrar alvarlegar aukaverkanir sem sjaldnar voru tilkynntar í azasítidín meðferðarminum voru sýklasótt (5,1%), blóðleysi (4,2%), sýklasótt ásamt daufkyrningafæð (3,0%), þvagfærasýking (3,0%), blóðflagnafæð (2,5%), daufkyrningafæð (2,1%), húðbeðsbólga (2,1%), sundl (2,1%) og mæði (2,1%). Algengustu aukaverkanirnar ( $\geq 30\%$ ) sem tilkynnt var um af azasítidín meðferð voru aukaverkanir á meltingarfæri, þ.m.t. hægðatregða (41,9%), ógleði (39,8%) og niðurgangur (36,9%; yfirleitt á 1. eða 2. stigi), almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað þ.m.t. sóttthiti (37,7%); yfirleitt á 1. eða 2. stigi) og aukaverkanir á blóð, þ.m.t. daufkyrningafæð ásamt hita (32,2%) og daufkyrningafæð (30,1%; yfirleitt á 3. eða 4. stigi).

#### Tafla yfir aukaverkanir

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

Tíðni er skilgreind sem: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Aukaverkunum í töflunni hér á eftir er raðað eftir hæstu tíðni sem fram kemur í helstu klínísku rannsóknunum.

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

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Lungnabólga* (þ.m.t. af völdum baktería, veira og sveppa) Nefkoksbólga	Sýklasótt* (þ.m.t. af völdum baktería, veira og sveppa) Sýklasótt af völdum daufkyrninga-fæðar* Öndunarfæra-sýking (þ.m.t. sýking í efri hluta öndunarvega og berkjubólga) Þvagfærasýking Húðbeðsbólga Sarpabólga Sveppasýking í munni Skútabólga Kokbólga Nefslímubólga Áblástur (herpes simplex) Húðsýking			Drep-myndandi fellsbólga *

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)					Aðgreiningarheilkenni (differentiation syndrome)*,a
<b>Blóð og eitlar</b>	Daufkyrningafæð ásamt hita* Daufkyrningafæð Hvítfrumufæð Blóðflagnafæð Blóðleysi	Blóðfrumnafæð* Beinmergsbilun			
<b>Ónæmiskerfi</b>			Ofnæmisviðbrögð		
<b>Efnaskipti og næring</b>	Lystarleysi Minnkuð matarlyst Blóðkalíumlækkun	Vessaþurrð		Æxlislýsuheilkenni	
<b>Geðræn vandamál</b>	Svefnleysi	Ringlunarástand Kvíði			
<b>Taugakerfi</b>	Sundl Höfuðverkur	Innankúpblæðing* Yfirlið Svefndrungi Svefnhöfgi			
<b>Augu</b>		Blæðing í auga Tárublæðing			
<b>Hjarta</b>		Vökvasöfnun í gollurshúsi	Gollurshúsbólga		
<b>Æðar</b>		Lágþrýstingur* Háþrýstingur Réttstöðuþrýstingsfall Margúll			
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	Mæði Blóðnasir	Vökvi í fleiðruholi Áreynslutengd mæði Kok- og barkakýlisverkur		Millivefslungna-sjúkdómur	
<b>Meltingarfæri</b>	Niðurgangur Uppköst Hægðatregða Ógleði Kviðverkir (þ.m.t. í efri hluta kviðar og óþægindi í kvið)	Blæðing í meltingarvegi* (þ.m.t. blæðing í munni) Gyllinæðarblæðing Munnbólga Tannholdsblæðing Meltingartruflanir			
<b>Lifur og gall</b>			Lifrabilun* Ágennt lifrardá		
<b>Húð og undirhúð</b>	Depilblæðingar Kláði (þ.m.t. útbreiddur) Útbrot Flekkblæðing	Purpuri Skalli Ofsakláði Roði Dílaútbrot	Bráður daufkyrninga húðsjúkdómur með hita Ákomudrep		Æðabólga í húð



Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
<b>Stoðkerfi og bandvefur</b>	Liðverkir Stoðkerfis- verkir (þ.m.t. verkir í baki, beinum og útlimum)	Vöðvakippir Vöðvaverkir			
<b>Nýru og þvagsfæri</b>		Nýrnabilun* Blóðmiga Kreatínínhækkun í sermi	Nýrnápíplu- blóðsýring		
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	Sóttthiti* Þreyta Þróttleysi Brjóstverkur Roði á stungustað Verkur á stungustað Viðbrögð á stungustað (ótilgreind)	Marblettir Margúll Herslismyndun Útbrot Kláði Bólga Litarbreytingar Hnútar og blæðingar (á stungustað) Lasleiki Hrollur Blæðing við æðalegginn		Drep á stungustað	
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	Þyngdartap				

\* = í mjög sjaldgæfum tilvikum hafa dauðsföll verið tilkynnt

a = sjá kafla 4.4

### Lýsing á völdum aukaverknum

#### *Aukaverkanir á blóð*

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

#### *Sýkingar*

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

#### *Blæðingar*

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

#### *Ofnæmi*

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

#### *Aukaverkanir á húð og undirhúð*

Flestar aukaverkanir á húð og undirhúð tengdust stungustað. Engar þessara aukaverkana leiddu til þess að meðferð með azasítidín væri hætt eða til minnkunar skammtastærðar azasítidíns í

lykilrannsóknunum. Flestar aukaverkanir komu fram meðan fyrstu 2 lotur meðferðar stóðu yfir og almennt dró úr þeim í síðari lotunum. Í undirhúð komu fram aukaverkanir s.s. útbrot/bólga/kláði á stungustað, útbrot, roði og húðmeín sem kunna að kalla á samhliða lyf, svo sem andhistamín, barkstera og bólgueyðandi gígtarlyf (NSAIDs). Þessar aukaverkanir á húð skal aðgreina frá sýkingum í mjúkvefjum sem stundum koma fyrir á stungustað. Sýkingar í mjúkvefjum, þ.m.t. húðbeðsbólga og drepmyndandi fellsbólga sem í mjög sjaldgæfum tilfellum hafa valdið dauðsföllum hafa verið tilkynntar við notkun azasítidíns eftir markaðssetningu lyfsins. Sjá klínískar leiðbeiningar um meðferð við aukaverkunum sem eru sýkingar (sjá sýkingar, hér fyrir ofan).

#### *Aukaverkanir á meltingarfæri*

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

#### *Aukaverkanir á nýru*

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

#### *Aukaverkanir á lifur*

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

#### *Hjartaatvik*

Upplýsingar úr klínískri rannsókn þar sem sjúklingar með þekkta sögu um hjarta- og æðasjúkdóma eða lungnasjúkdóma voru teknir inn í rannsóknina sýndu aukna tíðni hjartaatvika hjá sjúklingum sem voru með nýgreint brátt mergfrumuhvítblæði (AML) og fengu meðferð með azasítidíni (sjá kafla 4.4).

#### *Aldraðir*

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi notkunar azasítidíns hjá sjúklingum  $\geq 85$  ára (14 sjúklingar [5,9%]  $\geq 85$  ára fengu meðferð í rannsókn AZA-AML-001).

#### *Börn*

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

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

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

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

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

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

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

### **4.9 Ofskömmun**

Tilkynnt var um eitt tilvik ofskömmunar af azasítidíni meðan á klínískum rannsóknum stóð. Sjúklingur fékk niðurgang, varð óglatt og kastaði upp eftir að hafa fengið einn skammt í bláæð sem var að stærð um 290 mg/m<sup>2</sup>, en það er næstum 4-faldur sá skammtur sem mælt er með sem byrjunarskammti.

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

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

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

#### Verkunarháttur

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

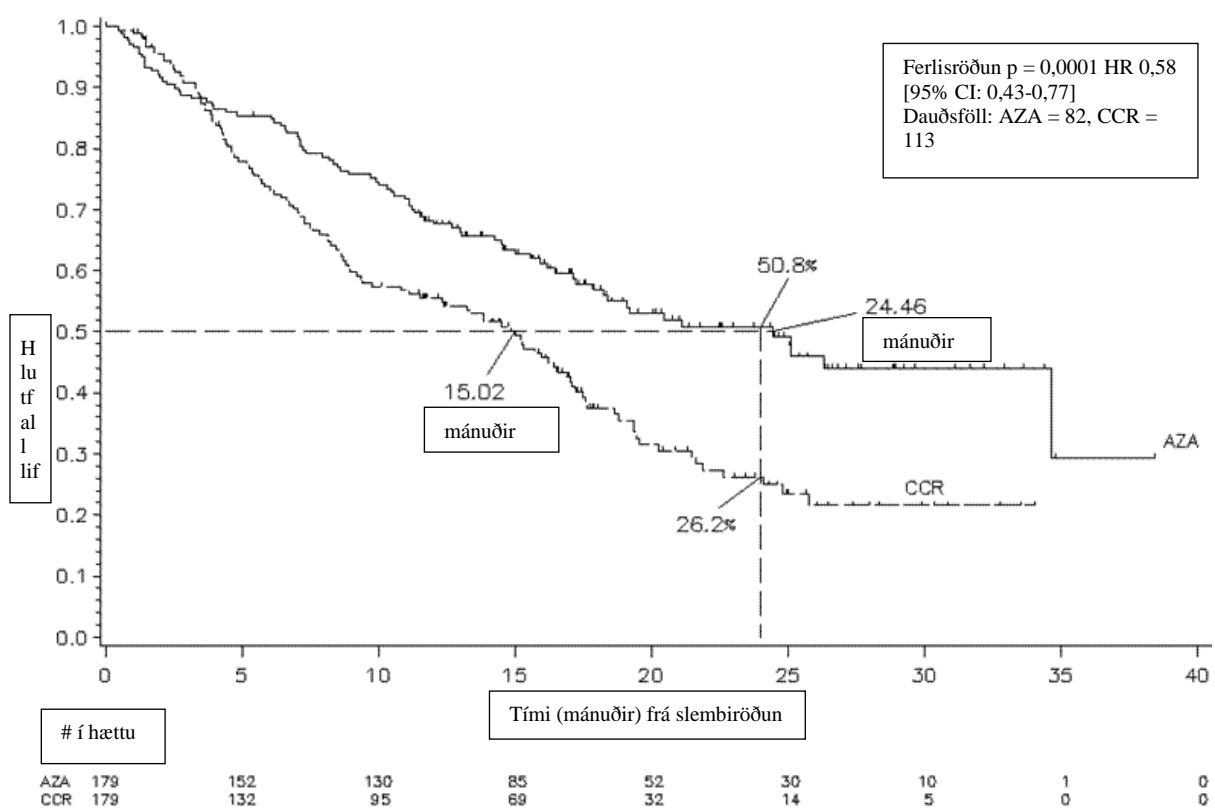
#### Verkun og öryggi

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

Verkun og öryggi azasítidíns voru rannsökuð í alþjóðlegri, fjölsetra, opinni, slembiraðaðri fasa 3 samanburðarrannsókn með samanburðarhóp (AZA PH GL 2003 CL 001) á fullorðnum sjúklingum með: miðlungs-2 og há-áhættu mergrangvaxtarheilkenni samkvæmt „International Prognostic Scoring System“ (IPSS), þrálátt blóðleysi með kímfrumnageri (RAEB), þrálátt blóðleysi með kímfrumnageri með ummyndun (RAEB-T) og umbreytt langvinnt mergfrumu- og einkjörnungahvítblæði (mCMML) samkvæmt fransk-amerísk-breska flokkunarkerfinu FAB (French American British classification system). RAEB-T sjúklingar (21-30% kímfrumur) eru taldir vera með brátt mergfrumuhvítblæði (AML) samkvæmt núverandi flokkunarkerfi Alþjóðaheilbrigðisstofnunarinnar. Azasítidín ásamt bestu stuðningssumönnun (BSC) (n = 179) var borið saman við hefðbundna meðferð (CCR). Hefðbundin meðferð samanstóð eingöngu af bestu stuðningssumönnun (n = 105), litlum skömmum af cýtarabíni auk bestu stuðningssumönnunar (n = 49) eða staðlaðri upphafskrabbameinslyfjameðferð auk bestu stuðningssumönnunar (n = 25). Sjúklingar voru valdir fyrir fram af læknum sínum í 1 af 3 hefðbundnu meðferðarhópunum áður en slembiröðun fór fram. Sjúklingar fengu þetta fyrirfram ákveðna

rannsóknarform ef þeir voru ekki valdir til þátttöku í azasítidín meðferð við slembiröðun. Meðal skilyrða til þátttöku var að sjúklingar þurftu að hafa hæfnisstöðuna 0-2 í samræmi við skala „Eastern Cooperative Oncology Group“ (ECOG). Sjúklingar með afleiddan mergrangvöxt voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni. Aðalendapunktur rannsóknarinnar var heildarlífun. Azasítidín var gefið sem skammtur undir húð (s.c.), af stærðinni 75 mg/m<sup>2</sup> daglega í 7 daga með 21 dags hléi í kjölfarið (28 daga meðferðarlota) en að miðgildi voru loturnar 9 (bil = 1-39) og að meðaltali voru loturnar 10,2. Innan meðferðarhópsins (Intent to Treat population, ITT) var miðgildi aldurs 69 ár (á bilinu 38 til 88 ára).

Í meðferðargreiningu á 358 sjúklingum (179 á azasítidíni og 179 með hefðbundna meðferð) var azasítidín meðferðin tengd lífun að miðgildi í 24,46 mánuði á móti lífun í 15,02 mánuði fyrir þá sem fengu hefðbundna meðferð, mismunurinn er 9,4 mánuðir, með lagskiptu log-rank p-gildi 0,0001. Hættuhlutfallið (HR) fyrir áhrif meðferðarinnar var 0,58 (95% CI: 0,43; 0,77). Tveggja ára lífunarhlutfall var 50,8% hjá sjúklingum sem fengu azasítidín á móti 26,2% hjá sjúklingum sem fengu hefðbundna umönnun ( $p < 0,0001$ ).



LYKILL: AZA = azasítidín; CCR = hefðbundin meðferð; CI = öryggisbil; HR = hættuhlutfall

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

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

Við greiningu aldursskiptra undirhópa kom fram aukning á miðgildi heildarlífunar innan allra hópa (<65 ára, ≥65 ára og ≥75 ára).

Meðferð með azasítidíni leiddi til þess að miðgildi tíma til dauða eða umbreytingar yfir í brátt mergfrumuhvítblæði (AML) var 13 mánuðir í samanburði við 7,6 mánuði hjá samanburðarhópnum sem fékk hefðbundna meðferð, bætting um 5,4 mánuði með lagskiptu log-rank p gildi = 0,0025.

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

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

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

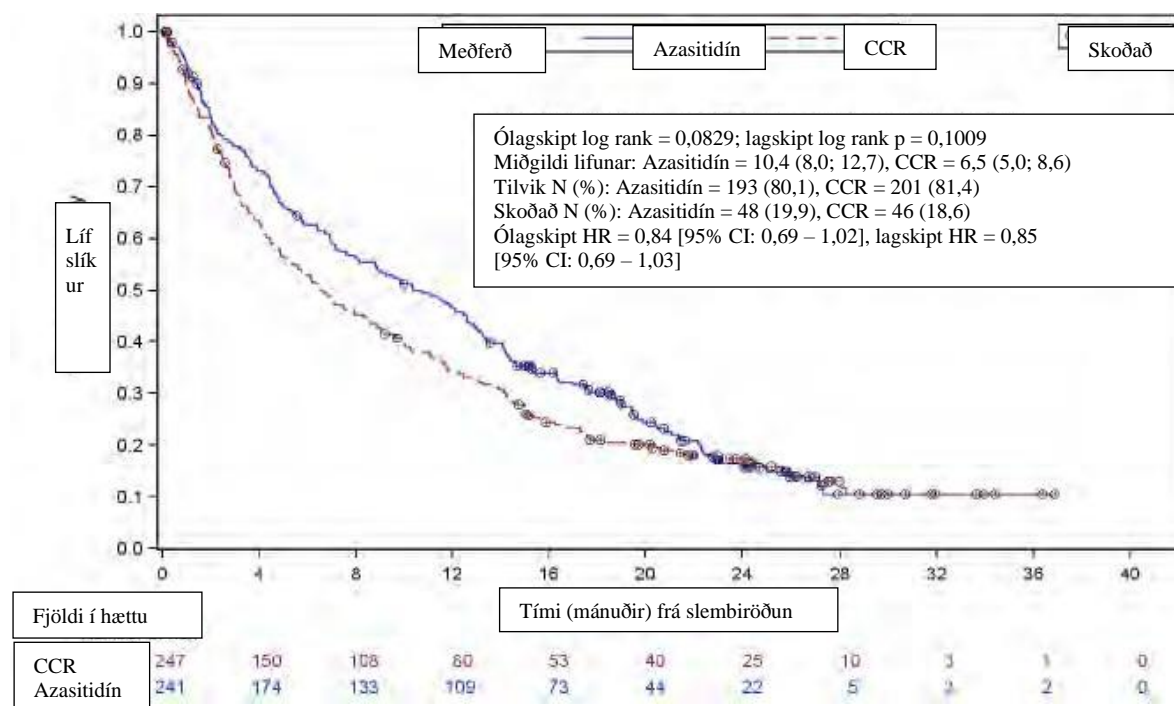
*Fullorðnir sjúklingar á aldrinum 65 ára og eldri með AML með >30% mergkímfrumur*  
Niðurstöðurnar sem settar eru fram hér á eftir standa fyrir hópinn sem ætlunin var að meðhöndla (e. intent-to-treat population) í AZA-AML-001 rannsókninni (sjá samþykka ábendingu í kafla 4.1).

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

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

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

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



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

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

Í öllum fyrirfram skilgreindum undirhópum (aldri [ $<75$  ára og  $\geq 75$  ára], kyni, kynstofni, ECOG frammistöðumati [0, 1 eða 2], frumerfðafræðilegri áhættu við upphaf rannsóknarinnar [miðlungsmikil eða lítil], landfræðilegri staðsetningu, flokkun Alþjóðaheilbrigðisstofnunarinnar á AML [þ.m.t. AML ásamt breytingum tengdum mergrangvexti], fjölda hvíttra blóðkorna við upphaf rannsóknar [ $\leq 5 \times 10^9/l$  og  $>5 \times 10^9/l$ ], fjölda beinmergskímfrumna við upphaf rannsóknar [ $\leq 50\%$  og  $>50\%$ ] og fyrri sögu um heilkenni mergrangvaxtar] var tilhneiging til ávinnings af azasítidíni með tilliti til heildarlifunar. Í nokkrum fyrirframskilgreindum undirhópum var hættuhlutfall heildarlifunar tölfræðilega marktækt þ.m.t. hjá sjúklingum með litla frumerfðafræðilega áhættu, sjúklingum með AML með breytingum tengdum mergrangvexti, sjúklingum  $<75$  ára, kvenkyns sjúklingum og hvítum sjúklingum.

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

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

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

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

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

### *Börn*

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

Sjúklingar (MDS,  $n = 10$ ; JMML,  $n = 18$ ; 3 mánaða til 15 ára; 71% karlkyns) fengu meðferð með azasítidíni 75 mg/m<sup>2</sup> gefnu í bláæð, daglega á dögum 1 til 7 í 28 daga lotu í að lágmarki 3 lotur og að hámarki 6 lotur.

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

Í JMML rannsóknarminnum, voru skráðir 18 sjúklingar (13 með *PTPN11*, 3 með *NRAS*, 1 með *KRAS* stökkbreytingar í líkamsfrumum og 1 með klínísku greiningu á taugatreifaæxlagleri af tegund 1 [*NF-1*]). Sextán sjúklingar luku 3 meðferðarlotum og 5 af þeim luku 6 lotum. Alls sýndu 11 JMML

sjúklingar klínísk svörun í 3. lotu, á 28. degi, af þeim 11 þátttakendum voru 9 (50%) þátttakendur með staðfesta klínísk svörun (3 þátttakendur með cCR og 6 þátttakendur með cPR). Í hópi JMML sjúklinga sem hlutu meðferð með azasítidíni, voru 7 (43,8%) sjúklingar með viðvarandi blóðflagnasvörun (fjöldi  $\geq 100 \times 10^9/l$ ) og 7 (43,8%) sjúklingar þörfuðust blóðgjafar í beinmergsígræðslu. Sautján af átján sjúklingum fóru áfram í beinmergsígræðslu.

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

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

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

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

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

## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásög

Eftir að stakur 75 mg/m<sup>2</sup> skammtur af azasítidíni var gefinn undir húð, frásogaðist lyfið hratt og var hámarksstyrkur azasítidíns í blóðvökva 750 ± 403 ng/ml 0,5 klst. eftir lyfjagjöf (fyrsti sýnistökupunktur). Nýting azasítidíns eftir gjöf undir húð samanborið við gjöf í bláæð (stakra 75 mg/m<sup>2</sup> skammta) var u.þ.b. 89% byggt á flatarmáli undir ferlinum (AUC).

Flatarmál undir ferlinum og hámarksþéttni í plasma (C<sub>max</sub>) eftir gjöf azasítidíns undir húð voru í um það bil réttum hlutföllum þegar skammtar voru á bilinu 25 til 100 mg/m<sup>2</sup>.

### Dreifing

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

### Umbrot

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

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



## Brotthvarf

Azasítidín hreinsast hratt út úr blóðvökva og meðal helmingunartími brotthvarfs ( $t_{1/2}$ ) eftir lyfjagjöf undir húð nam  $41 \pm 8$  mínútum. Engin uppsöfnun á sér stað eftir  $75 \text{ mg/m}^2$  gjöf af azasítidíni undir húð daglega í 7 daga. Útskilnaður með þvagi er helsta brotthvarfsleið azasítidíns og/eða umbrotsefna þess. Í kjölfar lyfjagjafar  $14\text{C}$ -azasítidíns í bláæð kom 85% gefins geislavirks skammts fram í þvagi og eftir gjöf undir húð kom 50% gefins geislavirks skammts fram í þvagi, en  $<1\%$  kom fram í hægðum.

## Sérstakir hópar

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

## *Börn*

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

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

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

Upplýsingar um lyfjahvörf úr rannsókn AZA-JMML-001 voru sameinaðar og bornar saman við upplýsingar um lyfjahvörf hjá 6 fullorðnum þátttakendum með MDS sem fengu  $75 \text{ mg/m}^2$  af azasítidíni í bláæð í rannsókn AZA-2002-BA-002. Meðalgildi  $C_{\max}$  og  $AUC_{0-t}$  fyrir azasítidín voru svipuð á milli fullorðinna sjúklinga og barna eftir gjöf í bláæð (2.750 ng/ml samanborið við 2.841 ng/ml og 1.025 ng  $\times$  klst./ml samanborið við 882,1 ng  $\times$  klst./ml, í sömu röð).

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

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

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

## Skert nýrnastarfsemi

Skert nýrnastarfsemi hefur engin meiriháttar áhrif á lyfjahvörf m.t.t. útsetningar fyrir azasítidíni eftir gjöf stakra og endurtekinna skammta undir húð. Eftir gjöf staks  $75 \text{ mg/m}^2$  skammts undir húð hækkuðu meðalgildi útsetningar (AUC og  $C_{\max}$ ) hjá einstaklingum með vægt, miðlungsmikið og verulega skerta nýrnastarfsemi um 11-21%, 15-27% og 41-66%, talið upp í sömu röð, samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Engu að síður var útsetning á sama almenna bili útsetningar

og fram kom hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Azasítidín má gefa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi án aðlögunar upphafsskammts að því gefnu að sjúklingarnir séu undir nákvæmu eftirliti hvað varðar eiturvirkni, þar sem azasítidín og/eða umbrotsefni þess skiljast fyrst og fremst út gegnum nýrun.

### Lyfjaerfðafræði

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

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

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

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

Þegar azasítidín var gefið karlkyns músum fyrir mökun við kvenkyns mýs sem ekki höfðu fengið lyfið dró úr frjósemi og afkvæmi dóu á síðari fósturvísaskeiðum og eftir fæðingu. Meðferð á karlkyns rottum olli minni þyngd eistna og eistnalyppa, minnkuðu sáðfrumumagni, lægri meðgöngutíðni, fjölgun afbrigðilegra fósturvísa og dauða fleiri fósturvísa hjá kvendýrum eftir mökun (sjá kafla 4.6).

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Mannitól (E421)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

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

### **6.3 Geymsluþol**

Órofið hettuglas með stofni:

2 ár

Eftir blöndun:

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika blandaðs lyfs við 25°C í 60 mínútur og við 2°C til 8°C í 8 klst. og síðan í 30 mínútur við 25°C þegar Azacitidine Kabi er blandað með vatni fyrir stungulyf sem ekki hefur verið í kæli.

Auka má geymsluþol blandaðs lyfs með því að blanda lyfið með vatni fyrir stungulyf sem hefur verið í kæli (2°C til 8°C). Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika blandaðs lyfs í 22 klst. við 2°C til 8°C og síðan í 30 mínútur við 25°C þegar Azacitidine Kabi er blandað með vatni fyrir stungulyf sem hefur verið í kæli (2°C til 8°C).

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

#### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

##### Órofin hettuglós

Engin sérstök fyriræli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

##### Blönduð dreifa

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

#### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Glær og litlaus hettuglós úr pípumynduðu gleri af gerð I, lokuð með klóróbútýl (Lyo) gúmmítappa og innsiglið með smelluinnsigli úr áli.

Pakkingastærðir: 1 hettuglas, pakkað í eina pappáskju.

#### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

##### Ráðleggingar varðandi örugga meðhöndlun

Azacitidine Kabi er frumdrepani lyf og eins og á við um aðrar efnasamsetningar sem hugsanlega valda eiturvirkni skal gæta varúðar við meðhöndlun og blöndun azasitidín dreifa. Beita þarf þeim reglum sem gilda um rétta meðferð og förgun krabbameinslyfja. Ef blönduð azasitidín dreifa kemst í snertingu við húð skal undireins hreinsa húðina vandlega með sápu og vatni. Ef blandan kemst í snertingu við slímhúð skal hún undireins skoluð vandlega með vatni.

##### Blöndunarferli

Azacitidine Kabi á að blanda með vatni fyrir stungulyf. Auka má geymsluþol blandaðs lyfs með því að blanda lyfið með vatni fyrir stungulyf sem hefur verið í kæli (2°C til 8°C). Nánari upplýsingar um geymslu blandaðs lyfs er að finna í kafla 6.3.

1. Eftirfarandi hluti þarf að taka til:  
Hettuglas (-glös) með azasitidíni; hettuglas (-glös) með vatni fyrir stungulyf;  
skurðaðgerðarhanska sem ekki hafa verið dauðhreinsaðir; þurrkur vættar alkóhóli og 5 ml sprautur til inndælingar með nálum.
2. Draga skal 4 ml af vatni fyrir stungulyf upp í sprautuna og gætið þess að þrýsta fyrst út öllu lofti sem kann að hafa lokast inni í sprautunni.
3. Nálinni á sprautunni sem inniheldur 4 ml af vatni skal stinga gegnum gúmmílokið á azasitidín hettuglasinu og síðan skal sprauta vatni fyrir stungulyf í hettuglasið.
4. Þegar sprautan og nálin hafa verið fjarlægðar skal hrista hettuglasið kröftuglega uns dreifan er orðin jöfn og skýjuð. Eftir blöndun á hver ml dreifunnar að innihalda 25 mg af azasitidíni (100 mg/4 ml). Blandað efnið er einsleit, skýjuð dreifa, laus við kekki. Fleygja skal lausninni ef í henni er að finna stórar agnir eða kekki. Ekki má sía dreifuna eftir blöndun þar sem það gæti fjarlægt virka efnið. Hafa verður í huga að síur eru til staðar í sumum millistykki, oddum (spikes) og lokuðum kerfum; því má ekki nota slíkan búnað til lyfjagjafar eftir blöndun.

- Hreinsa skal gúmmílokið og setja nýja sprautu með nál í hettuglasið. Síðan skal snúa hettuglasinu á hvolf og ganga úr skugga um að oddurinn á nálinni sé undir yfirborði vökvans. Toga skal sprautubulluna svo til baka til að ná upp hæfilegu magni af lyfinu í rétta stærð af skammti og losið jafnframt burt úr sprautunni það loft sem kann að hafa lokast inni í henni. Síðan skal draga sprautuna með nálinni upp úr hettuglasinu og farga nálinni.
- Festa skal svo nýja nál til inndælingar undir húð (mælt er með víddinni 25) tryggilega við sprautuna. Ekki skal þrýsta lyfi í gegnum nálina fyrir inndælingu, til að draga úr hættu á aukaverkunum á stungustaðnum.
- Þegar þörf er á fleiri en 1 hettuglasi skal endurtaka öll skref sem nefnd eru hér á undan vegna undirbúnings dreifunnar. Sé um að ræða skammtastærðir þar sem þörf er á fleiri en 1 hettuglasi, þá skyldi skipta hverjum skammti jafnt upp, s.s. 150 mg skammtur = 6 ml, 2 sprautur með 3 ml í hvorri sprautu. Vegna þess að ákveðið magn verður eftir í hettuglasinu og nálinni er ekki víst að hægt sé að draga alla dreifuna úr hettuglasinu.
- Innihaldi skömmtunarsprautunnar verður að endurdreifa rétt fyrir lyfjagjöf. Leyfa skal sprautunni sem fyllt er með blönduðu dreifunni að ná u.þ.b. 20°C-25°C hita í allt að 30 mínútur fyrir lyfjagjöf. Líði lengri tími en sem nemur 30 mínútum skal farga dreifunni með viðeigandi hætti og blanda nýjan skammt. Við endurdreifingu skal velta sprautunni kröftuglega milli lófanna uns blandan er orðin samleit og skýjuð að sjá. Fleygja skal lausninni ef í henni er að finna stórar agnir eða kekki.

### Útreikningar stakra skammta

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

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

Taflan hér fyrir neðan fylgir aðeins sem dæmi um hvernig reikna megi út skammtastærðir með azasítidíni þegar gengið er út frá meðalgildi BSA og 1,8 m<sup>2</sup>.

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

### Aðferð við lyfjagjöf

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

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

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

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

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Þýskaland

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/23/1777/001

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

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

## **VIÐAUKI II**

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

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

### Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Pfungstweide 53, 61169 Friedberg,  
Þýskaland

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

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

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

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

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

- **Áætlun um áhættustjórnun**

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

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

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

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**



## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA**

**1. HEITI LYFS**

Azacidine Kabi 25 mg/ml stungulyfsstofn, dreifa  
azasítidín

**2. VIRK(T) EFNI**

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

**3. HJÁLPAEFNI**

Hjálparefni: mannítól (E421).

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyfsstofn, dreifa.  
1 hettuglas – 100 mg

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

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

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

Frumudrepandi

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

Lesið fylgiseðilinn varðandi geymsluþol blandaðs lyfs.

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

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

Fleygja skal ónotaðri lausn.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Þýskaland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/23/1777/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

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

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**ÁLETRUN HETTUGLASS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Azacitidine Kabi 25 mg/ml stungulyfsstofn, dreifa  
azasítidín  
Til notkunar undir húð

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

100 mg

**6. ANNAÐ**

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Azacididine Kabi 25 mg/ml stungulyfsstofn, dreifa azasítidín

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

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

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

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

## 1. Upplýsingar um Azacididine Kabi og við hverju það er notað

### Upplýsingar um Azacididine Kabi

Azacididine Kabi er krabbameinslyf sem tilheyrir flokki lyfja sem nefnd eru andmetabólítar. Lyfið inniheldur virka efnið azasítidín.

### Við hverju Azacididine Kabi er notað

Lyfið er notað fyrir fullorðna í hópi þeirra sem geta ekki fengið beinmergsígræðslu við meðferð á:

- Alvarlegum mergrangvexti (MDS).
- Langvinnu mergfrumu- og einkjörnungahvítblæði (CMML).
- Bráðu mergfrumuhvítblæði (AML).

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

### Verkun Azacididine Kabi

Azacididine Kabi verkar með því að koma í veg fyrir vöxt krabbameinsfrumna. Azasítidín fer inn í erfðaeftirbúnað í frumum líkamans (ríbósakjarnsýru (RNA) og deoxýríbósakjarnsýru (DNA)). Talið er að það verki með því að breyta því hvernig frumurnar fá genin til að starfa og hætta að starfa og einnig með því að trufla nýmyndun RNA og DNA í frumum. Þessi verkun er talin geta stöðvað myndun og vöxt ungra blóðkorna í beinmerg sem valda mergrangvexti og drepið krabbameinsfrumur þegar um hvítblæði er að ræða.

Talaðu við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn ef þú hefur spurningar um hvernig Azacididine Kabi verkar eða hvers vegna lyfinu hefur verið ávísað fyrir þig.

## 2. Áður en byrjað er að nota Azacididine Kabi

### Ekki má nota Azacididine Kabi

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

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Azacididine Kabi er notað.

- ef þú ert með fækkun blóðflagna eða rauðra eða hvítra blóðkorna.
- ef þú ert með nýrnasjúkdóm.
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm.
- ef þú ert með eða hefur haft hjartasjúkdóm, hefur fengið hjartaáfall eða hefur sögu um lungnasjúkdóm.

Azacidine Kabi getur valdið alvarlegri ónæmissvörun sem kallast aðgreiningarheilkenni (differentiation syndrome) (sjá kafla 4).

### Blóðrannsókn

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

### **Börn og unglíngar**

Ekki er mælt með notkun lyfsins fyrir börn og unglíngar yngri en 18 ára.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Azacidine Kabi**

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta er vegna þess að Azacidine Kabi getur haft áhrif á verkun annarra lyfja. Auk þess geta sum önnur lyf haft áhrif á verkun Azacidine Kabi.

### **Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi**

#### Meðganga

Þú átt ekki að nota Azacidine Kabi á meðgöngu, þar sem lyfið getur skaðað barnið. Ef þú ert kona sem gæti orðið þunguð skaltu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Azacidine Kabi stendur og í 6 mánuði eftir að meðferð með Azacidine Kabi lýkur. Láttu lækinn strax vita ef þú verður þunguð meðan á meðferð stendur.

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

#### Brjóstgjöf

Þú mátt ekki vera með barn á brjósti ef þú notar Azacidine Kabi. Ekki er þekkt hvort lyfið skilst út í brjóstamjólki.

#### Frjósemi

Karlmenn ættu ekki að geta börn meðan þeir fá meðferð með Azacidine Kabi. Karlmenn eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Azacidine Kabi stendur og í 3 mánuði eftir að meðferð með Azacidine Kabi lýkur.

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

### **Akstur og notkun véla**

Ekki á að aka eða nota tæki eða vélar ef þú finnur fyrir aukaverkunum, svo sem þreytu.

## **3. Hvernig nota á Azacidine Kabi**

Áður en þér er gefið Azacidine Kabi gefur lækinn þér viðbótarlyf til að koma í veg fyrir flökurleika og uppköst við upphaf hverrar meðferðarlotu.

- Ráðlagður skammtur er 75 mg á hvern m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs. Læknirinn ákveður skammt lyfsins eftir almennu ástandi þínu, hæð og þyngd. Læknirinn athugar og metur framfarir hjá þér og hann getur breytt skammtinum ef hann telur þörf á því.
- Azacitidine Kabi er gefið á hverjum degi í eina viku og síðan verður 3 vikna hlé. Þessi meðferðarlota er endurtekin á 4 vikna fresti. Þú færð að öllu jöfnu 6 meðferðarlotur.

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

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

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

##### Gerðu lækninum strax viðvart ef eftirfarandi aukaverkanir koma fram:

- Syfja, skjálfti, gula, þaninn kviður og marblettir sem koma auðveldlega. Þetta geta verið einkenni lifrabilunar sem getur verið lífshættuleg.
- Þroti á fótleggjum og fótum, bakverkur, minnkuð þvaglát, aukinn þorsti, hraður hjartsláttur, sundl og ógleði, uppköst eða minnkuð matarlyst og tilfinning um rugl, eirðarleysi eða þreyta. Þetta geta verið einkenni nýrnabilunar sem getur verið lífshættuleg.
- Hiti. Orsökun gæti verið sýking vegna lágs gildis hvítra blóðkorna, sem getur verið lífshættuleg.
- Verkur fyrir brjósti eða mæði, e.t.v. samfara hita. Þetta getur stafað af sýkingu í lunga, þ.e. lungnabólgu sem getur verið lífshættuleg.
- Blæðing. T.d. blóð í hægðum sem stafar af blæðingu í maga eða meltingarvegi, eða blæðing innan höfuðkúpu. Þetta geta verið einkenni of fárra blóðflagna í blóði.
- Öndunarerfiðleikar, bólgnar varir, kláði eða útbrot. Þetta kunna að vera ofnæmisviðbrögð.

Aðrar aukaverkanir eru m.a.:

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

- Fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi). Þú kannt að finna fyrir þreytu og fölva.
- Fækkun hvítra blóðkorna. Þessu getur fylgt hiti. Þú ert einnig næmari fyrir sýkingum.
- Fækkun blóðflagna. Þú ert í meiri hættu á blæðingum eða að fá marbletti.
- Hægðatregða, niðurgangur, ógleði, uppköst.
- Lungnabólga.
- Brjóstverkur, mæði.
- Þreyta.
- Viðbrögð á stungustað m.a. roði, verkur eða viðbrögð í húð.
- Lystarleysi.
- Liðverkir.
- Marblettir.
- Útbrot.
- Rauðir eða rauðfjólubláir blettir undir húðinni.
- Kviðverkur.
- Kláði.
- Hiti.
- Særindi í nefi og hálsi.
- Sundl.
- Höfuðverkur.
- Erfiðleikar með svefn (svefnleysi).



- Blóðnasir.
- Vöðvaverkir.
- Máttleysi (þróttleysi).
- Þyngdartap.
- Lág gildi kalíums í blóði.

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

- Blæðing í höfði.
- Bakteríusýking í blóði (sýkласótt). Þetta getur stafað af fækkun hvítra blóðkorna í blóði.
- Beinmergsbilun. Bilunin getur valdið fækkun rauðra og hvítra blóðkorna og blóðflagna.
- Tegund blóðleysis þar sem fækkun er á rauðum og hvítum blóðkornum ásamt fækkun blóðflagna.
- Þvagfærasýking.
- Veirusýking sem veldur áblæstri (herpes).
- Blæðing úr tannholdi, blæðing í maga eða meltingarvegi, blæðing við endaparm vegna gyllinæðar, blæðing í auga, blæðing undir húð eða í húðinni (margúll).
- Blóð í þvagi.
- Sár í munni eða á tungu.
- Húðbreytingar þar sem sprautað er m.a. bólga, harður hnúður, mar, blæðing í húð (margúll), útbrot, kláði og breytingar á húðlit.
- Roði á húð.
- Húðsýking (húðbeðsbólga).
- Sýking í nefi og hálsi eða særindi í hálsi.
- Særindi í nefi eða nefrennsli, eða bólga í ennis- og/eða kinnholum.
- Hár eða lágur blóðþrýstingur (háþrýstingur eða lágþrýstingur).
- Mæði við hreyfingu.
- Verkur í hálsi og barkakýli.
- Meltingartruflanir.
- Svefnhöfgi.
- Almenn vanlíðunartilfinning.
- Kvíði.
- Ringlun.
- Hárlos.
- Nýrnabilun.
- Vökvaskortur.
- Hvít skán á tungu, innan á kinnnum og stundum uppi í gómi, á tannholdi og hálseitlum (sveppasýking í munni).
- Yfirlið.
- Blóðþrýstingsfall í uppréttri stöðu (réttstöðuþrýstingsfall) sem veldur sundli þegar sest er upp úr liggjandi stöðu eða staðið er upp.
- Syfja, svefnþrungi.
- Blæðing vegna æðaleggs.
- Sjúkdómur sem hefur áhrif á garnir sem getur valdið hita, uppköstum og kviðverkjum (sarpabólga).
- Vökvi umhverfis lungun.
- Hrollur.
- Vöðvakrampi.
- Upphleypt útbrot með kláða í húð (ofsakláði).
- Vökvasöfnun umhverfis hjartað.

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

- Ofnæmisviðbrögð.
- Skjálfti.

- Lifrabílan.
- Stórir plómulitaðir, upphleyptir sársaukafullir flekkir á húð ásamt hita.
- Sársaukafull sár á húð (húðbólguþrep).
- Bólga í himnunni sem umlykur hjartað (gollurshúsbólga).

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

- Þurr hósti.
- Sársaukalaus þroti á fingurgómum (klumbufingur).
- Æxlislysuheilkenni – efnaskiptafylgikvilli sem getur átt sér stað meðan á krabbameinslyfjameðferð stendur og stundum jafnvel án meðferðar. Þessir fylgikvillar verða vegna niðurbrotsefna deyjandi krabbameinsfrumna og geta falið í sér eftirfarandi breytingar á efnasamsetningu blóðs: hækkun kalíums, fosfórs, þvagsýru og kalsíumlækkun sem leiðir til breytinga á nýrnastarfsemi, hjartslætti, veldur krömpum og stundum dauða.

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

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

### Tilkynning aukaverkana

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

## 5. Hvernig geyma á Azacitidine Kabi

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Læknirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingur eru ábyrg fyrir geymslu Azacitidine Kabi. Þau eru einnig ábyrg fyrir blöndun, og að rétt sé staðið að förgun ónotaðs Azacitidine Kabi.

Fyrir óopnuð hettuglös lyfsins eru engin sérstök fyrirmæli um geymsluaðstæður.

*Þegar lyfið er notað strax*

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

*Þegar lyfið er notað síðar*

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

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

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

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

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Azacidine Kabi inniheldur

- Virka innihaldsefnið er azasítidín. Eitt hettuglas inniheldur 100 mg azasítidín. Eftir blöndun með 4 ml af vatni fyrir stungulyf inniheldur blönduð dreifa 25 mg/ml azasítidín.
- Önnur innihaldsefni eru mannítól (E421).

### Lýsing á útliti Azacidine Kabi og pakkningastærðir

Azacidine Kabi 25 mg/ml stungulyfsstofn, dreifa er hvítt eða nánast hvít duft eða kaka og er í glerhettuglasi.

Hver pakkning inniheldur eitt hettuglas í einni öskju.

### Markaðsleyfishafi

Fresenius Kabi Deutschland  
GmbH  
Else-Kröner-Straße 1,  
61352 Bad Homburg v.d.Höhe  
Þýskaland

### Framleiðandi

Fresenius Kabi Deutschland  
GmbH  
Pfungstweide 53, 61169 Friedberg,  
Þýskaland

### Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

### Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

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

---

### Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

#### Ráðleggingar varðandi örugga meðhöndlun

Azacidine Kabi er frumdrepanði lyf og eins og á við um aðrar efnasamsetningar sem hugsanlega valda eiturvirkni skal gæta varúðar við meðhöndlun og blöndun azasítidín dreifa. Beita þarf þeim reglum sem gilda um rétta meðferð og förgun krabbameinslyfja. Ef blönduð azasítidín dreifa kemst í snertingu við húð skal undireins hreinsa húðina vandlega með sápu og vatni. Ef blandan kemst í snertingu við slímhúð skal hún undireins skoluð vandlega með vatni.

#### Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru hér á eftir (sjá „Blöndunarferli”).

#### Blöndunarferli

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

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

### Geymsla blandaðs lyfs

#### Til notkunar strax

Azacitidine Kabi dreifuna má undirbúa rétt fyrir gjöf og gefa skal blandaða dreifu innan 60 mínútna.  
Líði lengri tími en 60 mínútur á að fleygja blönduðu dreifunni á viðeigandi hátt og blanda nýjan  
skammt.

#### Til notkunar síðar

Þegar lyfið er blandað með vatni fyrir stungulyf sem ekki hefur verið í kæli verður að setja blönduðu  
dreifuna án tafar í kæli (2°C til 8°C) að hámarki í 8 klst. Ef dreifan er geymd í kæli lengur en 8 klst. á  
að fleygja henni á viðeigandi hátt og blanda nýjan skammt.

Þegar lyfið er blandað með vatni fyrir stungulyf sem hefur verið í kæli (2°C til 8°C) verður að setja  
blönduðu dreifuna án tafar í kæli (2°C til 8°C) að hámarki í 22 klst. Ef dreifan er geymd í kæli lengur  
en 22 klst. á að fleygja henni á viðeigandi hátt og blanda nýjan skammt.

Sprautan með blönduðu dreifunni er látin ná u.þ.b. 20°C - 25°C hita í allt að 30 mínútur fyrir gjöf. Líði  
lengri tími en 30 mínútur á að farga dreifunni á viðeigandi hátt og blanda nýjan skammt.

### Útreikningar stakra skammta

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

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

Taflan hér fyrir neðan fylgir aðeins sem dæmi um hvernig reikna megi út skammtastærðir með azasítidíni þegar gengið er út frá meðalgildi BSA og 1,8 m<sup>2</sup>.

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

#### Aðferð við lyfjagjöf

Ekki má sía dreifuna eftir blöndun.

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

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

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

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