

لوگازا[®] آزاسیتیدین

پودر برای تهیه محلول غلیظ جهت انفوزیون

پیش از شروع مصرف این دارو محتوای دفترچه راهنما
را به دقت مطالعه کنید.

پیش از شروع مصرف لوکازا® محتوای دفترچه راهنما را به دقت مطالعه کنید. این دفترچه راهنما دربرگیرنده پاسخ شایع‌ترین سوالات در مورد داروی لوکازا® است. در صورتی که پاسخ تمامی سوالات شما در این برگه راهنما نیامده است، می‌توانید با پزشک یا داروساز خود تماس بگیرید. این دارو برای بیماری فعلی شما تجویز شده است؛ لذا از مصرف آن در موارد مشابه یا توصیه آن به دیگران خودداری نمایید. اطلاعات این برگه راهنما در تاریخی که در آخرین صفحه آمده است، به روز رسانی شده و ممکن است در برگیرنده آخرین اطلاعات علمی در مورد داروی شما نباشد. برای اطلاع از آخرین داده‌های علمی در مورد داروی خود با پزشک یا داروساز مشورت کنید. همچنین برای دسترسی به آخرین ویرایش این بروشور می‌توانید به وبسایت شرکت داروسازی نانوالوند به آدرس www.nanoalvand.com، بخش آموزش به بیمار مراجعه فرمایید.



لوکازا® چیست و حاوی چه ترکیباتی است؟

نام اختصاصی داروی شما لوکازا® و نام ژنریک آن آزاسیتیدین است. لوکازا® یک آنالوگ نوکلئوزید می‌باشد. این دارو با ایجاد اختلال در رشد سلول‌های سرطانی، از گسترش آنها در بدن جلوگیری می‌کند.

این دارو به شکل پودر لیوفیلیزه استریل بوده و به صورت بسته بندی‌های تک عددی و در دوز ۱۰۰ میلی گرم موجود می‌باشد.

مواد جانبی: در ساخت این فرآورده از مانیتول استفاده شده است.



لوکازا® در چه مواردی تجویز می‌شود؟

لوکازا® در درمان برخی از سرطان‌های مغز استخوان از دسته سندرم میلودیس پلاستیک و همچنین برخی از اختلالات خونی به کار می‌رود.

لوکازا® همچنین ممکن است در درمان سایر بیماری‌ها که در اینجا به آنها اشاره نشده است نیز به کار رود.

چه افرادی نباید لوکازا® را دریافت کنند؟



داروی لوکازا® در موارد زیر نباید مصرف شود:

- اگر در گذشته سابقه واکنش حساسیتی جدی به آزاسیتیدین یا سایر مواد جانبی موجود در فرآورده داشته اید (به عنوان مثال سابقه حساسیت به مانیتول)؛

- اگر دچار سرطان کبد پیشرفته هستید؛

قبل از دریافت داروی لوکازا® چه مواردی را حتما باید به پزشک خود اطلاع دهید؟



- اگر در گذشته سابقه واکنش حساسیتی جدی به آزاسیتیدین و یا

سایر اجزای سازنده لوکازا® از جمله مانیتول داشته‌اید؛

- اگر باردار هستید و یا قصد بارداری دارید، مصرف این دارو می‌تواند موجب آسیب به جنین شود؛

- اگر به نوزاد خود شیر می‌دهید و یا قصد این کار را دارید؛

- اگر در حال مصرف هر دارویی اعم از داروهای نسخه‌ای، داروهای بدون نسخه، مکمل‌های گیاهی یا ویتامین‌ها هستید؛

- اگر سابقه‌ی حساسیت به دارو، مواد غذایی، رنگ و یا هر ماده دیگری دارید؛

- اگر دچار مشکلات کلیوی و یا کبدی هستید؛

- اگر میزان سلول‌های خونی شما مانند پلاکت‌ها، گلبول‌های قرمز و گلبول‌های سفید کاهش یافته است؛

- اگر دچار مشکلات قلبی هستید و یا سابقه سکته قلبی و یا بیماری‌های ریوی دارید؛

ایمنی مصرف لوکازا® در دوران بارداری و شیردهی چگونه است؟



لوکازا® می‌تواند موجب آسیب به جنین شود. در طی مصرف این دارو تا ۳ ماه بعد از قطع آن، از وقوع بارداری جلوگیری کنید. چنانچه احتمال می‌دهید که باردار باشید، بلافاصله پزشک خود را در جریان بگذارید.

آقایانی هم که این دارو را دریافت می‌کنند باید در طی دوره درمان و تا ۳ ماه بعد از قطع دارو از یک روش مطمئن برای پیشگیری از بارداری استفاده کنند.

میزان ترشح لوکازا® در شیر مادر شناخته شده نیست؛ لذا مصرف این دارو در طی شیردهی توصیه نمی‌شود.

نہا آیا لوکازا® با سایر داروها تداخل دارد؟

در صورتی که اکنون در حال مصرف هر نوع دارویی اعم از داروهای نسخه ای، بدون نسخه، فرآورده های طبیعی یا گیاهی و ویتامین ها هستید و یا حتی اخیراً دارویی مصرف کرده اید، با پزشک یا داروساز خود مشورت کنید. از مصرف همزمان لوکازا® با هر گونه واکسن زنده خودداری کنید.

پودر لیوفیلیزه قابل تزریق لوکازا® چگونه تجویز می شود؟



لوکازا® در بیمارستان یا مراکز درمانی ویژه توسط اعضای کادر درمان برای شما تجویز می شود. این دارو به صورت تزریق داخل رگ در طی زمان مشخصی (انفوزیون) تجویز می گردد.

قبل از تجویز لوکازا® پزشک شما داروهایی را جهت جلوگیری از

حالت تهوع و استفراغ، برای شما تجویز می کند.

اگر ضمن تزریق لوکازا®، دارو بر روی پوست شما نشت کرد، بلافاصله محل را با آب و صابون بشوید.

اگر ویال لوکازا® تغییر رنگ یافته و یا حاوی ذرات قابل مشاهده بود، از مصرف آن خودداری نمایید.

این دارو و سوزن و سرنگ‌های مربوط به آن را دور از دسترس کودکان و حیوانات خانگی قرار دهید. هم چنین از مصرف مجدد سوزن، سرنگ و سایر مواد بکار رفته جهت تزریق لوکازا® خودداری نمایید.

اگر مصرف یک دوز از لوکازا® را فراموش کردید، بلافاصله با پزشک معالج خود تماس بگیرید.

چنانچه در ارتباط با نحوه مصرف لوکازا® سوال دیگری در ذهن دارید، با پزشک، داروساز یا سایر اعضای کادر درمان مشورت کنید.

دوز لوکازا®، فواصل تجویز و طول دوره درمان جهت درمان چقدر است؟



دوز دارو بسته به نوع بیماری، سطح بدن و شرایط زمینه ای شما متفاوت است. پزشک معالج بر اساس این موارد، دوز مورد نیاز را برای شما تجویز خواهد کرد. فواصل مصرف دارو و طول دوره درمان نیز بسته به نتایج آزمایش‌ها، وضعیت عمومی و میزان پاسخ شما به درمان، ممکن است تغییر کند.

دوز متداول داروی لوکازا® ۷۵ میلی گرم به ازای هر مترمربع از سطح بدن است که هر روز به مدت یک هفته تزریق می‌گردد. این سیکل درمانی هر ۴ هفته تکرار می‌گردد و این دوره‌های درمان می‌تواند تا حداقل ۶ بار تکرار شود.

در صورت بروز عوارض جانبی جدی در طی مدت دریافت دارو، ممکن است پزشک شما تصمیم بگیرد که درمان را متوقف سازد و یا اینکه زمان یا دوز آن را تغییر دهد.

در صورت مصرف بیش از حد لوکازا® چه باید کرد؟



از آنجایی که داروی لوکازا® تحت نظارت پزشک برای شما تجویز می‌شود، احتمال کمی وجود دارد که به اشتباه، دوز بیشتری از دارو به شما تزریق شود.

چنانچه لوکازا® بیشتر از دوزهای درمانی مناسب به شما تزریق شد، بلافاصله پزشک خود را در جریان بگذارید.

علائم ناشی از تجویز دوز بیش از حد لوکازا® می‌تواند شامل اسهال، تهوع و استفراغ باشد.

در این شرایط پزشک درمان را متوقف کرده و ارزیابی‌های بالینی و آزمایشگاهی مناسب را انجام می‌دهد. در صورت لزوم ممکن است درمان علامتی برای شما انجام گیرد.

در طی مصرف لوکازا® چه موارد احتیاطی را باید همواره به خاطر داشته باشید؟

- لوکازا® می‌تواند موجب سرگیجه، غش و یا سبکی سر شود. این عارضه ممکن است ضمن مصرف الکل یا بعضی داروها تشدید گردد. به این ترتیب در زمان مصرف لوکازا® از انجام کارهایی که نیاز به هوشیاری کامل دارند (نظیر رانندگی) خودداری نمایید.
- عارضه سرگیجه و یا سبکی سر لوکازا® ممکن است ضمن مصرف الکل، دوش گرفتن با آب داغ، ورزش کردن و یا تب، تشدید گردد. جهت جلوگیری از ابتلا به این عارضه به آرامی (مخصوصاً به هنگام صبح) از جای خود بلند شوید. در صورت مواجهه با این علائم بنشینید و یا دراز بکشید.
- قبل از انجام هر مداخله‌ی دندانپزشکی و یا سایر اعمال جراحی با دندانپزشک یا پزشک جراح خود مشورت کنید.
- لوکازا® می‌تواند موجب کاهش تعداد سلول‌های لخته‌کننده

خون (پلاکت‌ها) شود. لذا از انجام فعالیت‌هایی که ممکن است منجر به بروز جراحت یا خونریزی شوند خودداری نمایید. چنانچه دچار هر خونریزی غیر معمولی (نظیر مدفوع خونی یا تیره) شدید، بلافاصله با پزشک خود تماس بگیرید.

- چنانچه دچار اسهال یا استفراغ شدید، بایستی از کم آب شدن بدن‌تان جلوگیری کنید. در مورد آموزش‌های لازم با پزشک یا داروساز خود تماس بگیرید.

- لوکازا® می‌تواند موجب کاهش توانایی شما در مقابله با عفونت‌ها شود. لذا از تماس با افراد مبتلا به عفونت، آنفلوانزا و سرماخوردگی خودداری کرده و چنانچه دچار علائم عفونت (نظیر تب، لرز، گلودرد و بثورات پوستی) شدید پزشک خود را در جریان بگذارید.

- چنانچه آقا هستید و تحت درمان با داروی لوکازا® قرار دارید می‌بایست از روش‌های مطمئن ضد بارداری استفاده کنید. در این زمینه با پزشک خود مشورت نمایید.

- در زمانی که تحت درمان با لوکازا® قرار دارید، ممکن است برخی تستهای آزمایشگاهی نظیر تعداد سلول‌های خونی و عملکرد کبدی یا کلیوی درخواست شوند. این تست‌ها ممکن است جهت پایش وضعیت شما و یا بررسی بروز عوارض، به کار روند. به این ترتیب از انجام دقیق این آزمایشات تحت نظر پزشک معالج مطمئن شوید.
- بهتر است لوکازا® در سالمندان با احتیاط مصرف شود. زیرا این دسته از افراد به اثرات دارو حساس‌تر هستند.
- لوکازا® بایستی با احتیاط فراوان در **کودکان** مصرف شود. ایمنی و اثر بخشی این دارو در کودکان اثبات شده نیست.
- لوکازا® می‌تواند موجب آسیب به جنین شود لذا در زمان مصرف لوکازا® از وقوع بارداری جلوگیری نمایید. چنانچه احتمال بارداری می‌دهید، فوراً پزشک خود را مطلع سازید.
- از شیردهی در زمان مصرف لوکازا® خودداری کنید زیرا میزان

ترشح این دارو در شیر نا مشخص می‌باشد.

- قبل از دریافت هرگونه واکسن حتماً با پزشک خود مشورت
نمایید. مصرف همزمان واکسن‌ها و لوکازا® می‌تواند شانس ابتلا
به عفونت را افزایش داده و یا عملکرد واکسن را مختل کند.

- اگر دچار مشکلات کلیوی هستید پزشک خود را در جریان قرار دهید.

- در صورت داشتن مشکلات کبدی، با پزشک خود تماس بگیرید.

- پزشک خود را در جریان تمامی داروهای مصرفی اعم از نسخه‌ای و
غیر نسخه‌ای (گیاهی، مکمل، ویتامین و...) قرار دهید.

بروز چه علائمی را باید فوراً به پزشک

اطلاع دهید؟



لوکازا® می‌تواند منجر به بروز واکنش‌های حساسیتی شدید و حتی
تهدید کننده حیات شود که مستلزم مداخله سریع پزشکی است.
لذا در صورت بروز این علائم فوراً با پزشک خود یا اورژانس تماس بگیرید.

آیا می دانید علائم واکنش حساسیتی چیست؟

- گر گرفتگی، بشورات جلدی، کهیر، قرمز شدن کل بدن، خارش، تاول، پوسته پوسته شدن پوست
- تورم ناگهانی در صورت، لب ها، زبان، گلو، اشکال در بلع
- خس خس سینه، تنگی نفس، مشکل در نفس کشیدن یا صحبت کردن، خشن شدن غیر معمول صدا
- افت فشار خون، افزایش ضربان قلب، ضربان قلب نامنظم
- تب یا لرز

- در صورت بروز علائمی نظیر تب، لرز، گلو درد شدید، گوش درد، درد سینوس ها، سرفه، تشدید خلط یا تغییر رنگ آن، درد در هنگام ادرار کردن، زخم های دهانی، زخم هایی که خوب نمی شوند، و درد یا خارش مقعد بلافاصله با پزشک خود تماس بگیرید. این علائم می توانند نشانه بروز عفونت باشند.

هم چنین در صورت بروز علائم زیر فوراً با پزشک خود تماس بگیرید:

- سرگیجه بسیار شدید و یا بیهوشی ناگهانی
- احساس ناراحتی در معده یا تهوع شدید
- مدفوع بسیار شل (اسهال شدید)
- یبوست شدید
- هرگونه بثورات پوستی
- عوارض جانبی و یا هرگونه مشکلی که به مرور زمان بهبود نیافته و یا بدتر شود.

لوکازا® ممکن است چه اثرات نامطلوبی داشته باشد؟ 


مانند تمامی داروهای دیگر، لوکازا® نیز می تواند موجب بروز عوارض ناخواسته‌ای شود.

قابل ذکر است که این عوارض در همه افراد مصرف کننده بروز نخواهد کرد. به نظر می‌رسد سالمندان نسبت به بروز عوارض حساس‌تر باشند.

عوارضی که در اینجا نام برده می‌شوند، همه عوارض احتمالی لوکازا® را شامل نمی‌شوند. جهت کسب اطلاعات بیشتر در این زمینه از پزشک یا داروساز خود کمک بگیرید.

آیا می‌دانید منظور از عوارض بسیار شایع چیست؟ 

عارضه‌ای بسیار شایع است که در بیش از ۱۰٪ افراد مصرف کننده دارو اتفاق بیفتد یا به عبارتی از هر ۱۰ نفر حداقل یک نفر این عارضه را تجربه کنند.

آیا می‌دانید منظور از عوارض شایع چیست؟ 

عارضه‌ای شایع است که در ۱۰٪-۵٪ افراد مصرف کننده دارو اتفاق بیفتد.

آیا می‌دانید منظور از عوارض نادر چیست؟

عارضه ای نادر است که در کمتر از ۵٪ افراد مصرف کننده دارو اتفاق بیافتد.

شدت عوارض جانبی لوکازا® بسته به نوع بیماری، دوز دارو، میزان عملکرد کبدی و داروهای مصرفی همزمان می‌تواند بیشتر یا کمتر شود.

عوارض بسیار شایع لوکازا® عبارتند از:

- ادم محیطی، درد قفسه سینه، رنگ پریدگی
- تب، خستگی، سردرد، سرگیجه، اضطراب، افسردگی، بی خوابی، ضعف، درد
- کبودی، اریتم، ضایعه پوستی، بثورات جلدی، خارش
- کاهش پتاسیم خون
- تهوع، استفراغ، اسهال، یبوست، بی اشتها، کاهش وزن، درد

در ناحیه شکم

- کاهش سلول‌های خونی، سرکوب مغز استخوان
- واکنش در محل تزریق
- لرز، درد مفاصل، کمر درد، درد عضلانی
- سرفه، تنگی نفس، التهاب گلو، خونریزی بینی، عفونت دستگاه تنفسی
- تعریق

عوارض شایع لوکازا® عبارتند از:

- تغییرات فشار خون، افزایش ضربان قلب، سنکوب
- ضعف، بی‌حسی
- کهیر، خشکی پوست
- خونریزی لثه، تورم دهان، کاهش وزن، سوء هاضمه، هموروئید،

مدفوع شل، اختلال در بلع، خونریزی دهانی

- سوزش ادرار، عفونت ادراری

- واکنش محل تزریق

- گرفتگی عضلانی

- ادرار خونی

- آبریزش بینی، خس خس سینه، احتقان بینی، سینوزیت

- تعریق شبانه، تبخال، التهاب غدد لنفاوی

عوارض **نادر** لوکازا® عبارتند از:

شوک آنافیلاکتیک، سرکوب مغز استخوان، نارسایی قلبی، ایست قلبی، خونریزی مغزی، خونریزی گوارشی، عفونت محل تزریق، نارسایی کلیوی، ناراحتی های تنفسی، سندروم لیز تومور



لوکازا® را در چه شرایطی باید نگهداری کرد؟

لوکازا® را قبل از باز کردن باید در دمای بین ۱۵ تا ۳۰ درجه سانتی‌گراد و دور از تابش مستقیم نور (داخل جعبه اصلی) نگهداری نمایید.

به علت احتمال ایجاد آلودگی میکروبی، فرآورده بعد از رقیق سازی اولیه باید فوراً مصرف شود.

پس از آماده سازی برای انفوزیون وریدی، فرآورده باید شفاف، بیرنگ و عاری از ذره باشد. ، در غیر این صورت از مصرف آن خودداری کنید.

لوکازا® نباید بعد از موعد تاریخ انقضا که بر روی آن درج شده است، مصرف شود.

لوکازا® را دور از دید و دسترس کودکان نگهداری نمایید.

نکات کلی که ضمن مصرف لوکازا® باید همواره به یاد داشته باشید:

- در صورتی که علائم و مشکلات مربوط به بیماری تان بهبود نیافته و یا بدتر شد، با پزشک خود تماس بگیرید.
- داروهای خود را با دیگران سهیم نشوید و نیز از مصرف داروهای افراد دیگر خودداری کنید.
- داروهای خود را با دیگران سهیم نشوید و نیز از مصرف داروهای افراد دیگر خودداری کنید.
- تمام داروهای خود از جمله لوکازا® را به دور از دید و دسترس کودکان و نیز حیوانات خانگی قرار دهید.
- روش صحیح دور انداختن داروهای بلااستفاده را بیاموزید.
- قبل از شروع مصرف هر داروی جدیدی اعم از داروهای نسخه‌ای، بدون نسخه، فرآورده‌های طبیعی یا گیاهی و ویتامین‌ها، با پزشک یا داروساز خود مشورت کنید.

- لوکازا® تنها توسط پزشک متخصص انکولوژی قابل تجویز است.
- چنانچه در مورد لوکازا® سوالی در ذهن دارید که در این دفترچه به آن پاسخی داده نشده است، با پزشک، داروساز و یا سایر اعضای کادر درمان تماس بگیرید.

هشدار برای اعضای کادر درمان



مانند سایر داروهای سایتوتوکسیک، آماده‌سازی و کارکردن با لوکازا® نیازمند رعایت احتیاط‌های ویژه است. جهت کسب اطلاعات بیشتر می‌توانید به گایدلاین‌های مفید بین‌المللی که توسط OSHA، NIOSH، و ASHP ارائه شده است، و یا از اطلاعاتی که در بروشور انگلیسی فرآورده آورده شده است، استفاده بفرمایید. همچنین برای آگاهی بیشتر از روش آماده‌سازی پودر لیوفیلیزه لوکازا® جهت تزریق نیز به راهنمای انگلیسی فرآورده مراجعه کنید.

تاریخ آخرین بازنگری:

مارس ۲۰۱۷ برابر با فروردین ۱۳۹۶



بنسوفنداروان دارویی السوند
NANOALVAND

ساخت شرکت نانوفناوران دارویی الوند
تهران - سایران

ایران، تهران، خیابان کارگر شمالی، شماره ۱۴۶۲، مرکز رشد واحدهای
فناوری فرآورده‌های دارویی دانشگاه علوم پزشکی تهران

کد پستی: ۱۴۳۹۹۵۵۹۹۱

تلفن: ۰۲۱-۸۸۰۲۰۵۷۹

فاکس: ۰۲۱-۸۸۰۲۰۵۹۷

پست الکترونیکی: info@nanoalvand.com

وب سایت: www.nanoalvand.com

Leukaza

Azacitidine

**Powder For Concentrate For IV
Infusion**

**Read all of this leaflet carefully for complete
instruction**

1. INDICATIONS AND USAGE

1.1. Myelodysplastic Syndromes (MDS)

AZACITIDINE is indicated for treatment of patients with the following French-American-British (FAB) myelodysplastic syndrome subtypes: refractory anemia (RA) or refractory anemia with ringed sideroblasts (if accompanied by neutropenia or thrombocytopenia or requiring transfusions), refractory anemia with excess blasts (RAEB), refractory anemia with excess blasts in transformation (RAEB-T), and chronic myelomonocytic leukemia (CMML).

2. DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1. First Treatment Cycle

The recommended starting dose for the first treatment cycle, for all patients regardless of baseline hematology laboratory values, is 75 mg/m² subcutaneously or intravenously, daily for 7 days. Premedicate patients for nausea and vomiting. Obtain complete blood counts, liver chemistries and serum creatinine prior to the first dose.

2.2. Subsequent Treatment Cycles

Repeat cycles every 4 weeks. The dose may be increased to 100 mg/m² if no beneficial effect is seen after 2 treatment cycles

and if no toxicity other than nausea and vomiting has occurred. It is recommended that patients be treated for a minimum of 4 to 6 cycles. However, complete or partial response may require additional treatment cycles. Treatment may be continued as long as the patient continues to benefit.

Monitor patients for hematologic response and renal toxicities and delay or reduce dosage if necessary as described below.

2.3. Dosage Adjustment Based on Hematology Laboratory Values

- For patients with baseline (start of treatment) $WBC \geq 3.0 \times 10^9/L$, $ANC \geq 1.5 \times 10^9/L$, and platelets

$\geq 75.0 \times 10^9/L$, adjust the dose as follows, based on nadir counts for any given cycle:

Nadir Counts		% Dose in the Next Course
ANC ($\times 10^9/L$)	Platelets ($\times 10^9/L$)	
<0.5	<25.0	50%
0.5–1.5	25.0–50.0	67%
>1.5	>50.0	100%

- For patients whose baseline counts are WBC $< 3.0 \times 10^9/L$, ANC $< 1.5 \times 10^9/L$, or platelets $< 75.0 \times 10^9/L$, base dose adjustments on nadir counts and bone marrow biopsy cellularity at the time of the nadir as noted below, unless there is clear improvement in differentiation

(percentage of mature granulocytes is higher and ANC is higher than at onset of that course) at the time of the next cycle, in which case continue the current dose.

WBC or Platelet Nadir % decrease in counts from baseline	Bone Marrow Biopsy Cellularity at Time of Nadir (%)		
	30-60	15-30	<15
50 - 75	% Dose in the Next Course		
>75	100	50	33
	75	50	33

If a nadir as defined in the table above has occurred, give the next course 28 days after the start of the preceding course, provided

that both the WBC and the platelet counts are >25% above the nadir and rising. If a >25% increase above the nadir is not seen by day 28, reassess counts every 7 days. If a 25% increase is not seen by day 42, reduce the scheduled dose by 50%.

2.4. Dosage Adjustment Based on Serum Electrolytes and Renal Toxicity

If unexplained reductions in serum bicarbonate levels to <20 mEq/L occur, reduce the dosage by 50% for the next course. Similarly, if unexplained elevations of BUN or serum creatinine occur, delay the next cycle until values return to normal or

baseline and reduce the dose by 50% for the next course.

2.5. Use in Geriatric Patients

AZACITIDINE and its metabolites are known to be substantially excreted by the kidney, and the risk of toxic reactions to this drug may be greater in patients with impaired renal function. Because elderly patients are more likely to have decreased renal function, select the dose carefully and monitor renal function.

2.6. Preparation of AZACITIDINE

AZACITIDINE is a cytotoxic drug. Follow applicable special handling and disposal

procedures.

The AZACITIDINE vial is single-dose and does not contain any preservatives. Discard unused portions of each vial properly. Do not save any unused portions for later administration.

2.7. Instructions for Intravenous Administration

Reconstitute the appropriate number of AZACITIDINE vials to achieve the desired dose. Reconstitute each vial with 10 mL sterile water for injection. Vigorously shake or roll the vial until all solids are dissolved. The resulting solution will contain AZACITIDINE 10 mg/mL. The solution should be clear.

Parenteral drug product should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit.

Withdraw the required amount of AZACITIDINE solution to deliver the desired dose and inject into a 50 -100 mL infusion bag of either 0.9% Sodium Chloride Injection or Lactated Ringer's Injection.

Intravenous Solution Incompatibility

AZACITIDINE is incompatible with 5% Dextrose solutions, Hespan, or solutions that contain bicarbonate. These solutions have the potential to increase the rate of

degradation of AZACITIDINE and should therefore be avoided.

Intravenous Administration

AZACITIDINE solution is administered intravenously. Administer the total dose over a period of 10 – 40 minutes. The administration must be completed within 1 hour of reconstitution of the AZACITIDINE vial.

Solution Stability

AZACITIDINE reconstituted for intravenous administration may be stored at 25°C (77°F), but administration must be completed within 1 hour of reconstitution.

3. DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

LEUKAZA® (AZACITIDINE for injection) is supplied as lyophilized powder in 100 mg single-dose vials.

4. CONTRAINDICATIONS

4.1. Advanced Malignant Hepatic Tumors

AZACITIDINE is contraindicated in patients with advanced malignant hepatic tumors.

4.2. Hypersensitivity to AZACITIDINE or Mannitol

AZACITIDINE is contraindicated in patients with a known hypersensitivity to AZACITIDINE or mannitol.

5. WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1. Anemia, Neutropenia and Thrombocytopenia

AZACITIDINE causes anemia, neutropenia and thrombocytopenia. Monitor complete blood counts frequently for response and/or toxicity, at a minimum, prior to each dosing cycle. After administration of the recommended dosage for the first cycle, adjust dosage for subsequent cycles based on nadir counts and hematologic response.

5.2. Hepatotoxicity in Patients with Severe Pre-existing Hepatic Impairment

Because AZACITIDINE is potentially hepatotoxic in patients with severe pre-

existing hepatic impairment, caution is needed in patients with liver disease. Patients with extensive tumor burden due to metastatic disease have been reported to experience progressive hepatic coma and death during AZACITIDINE treatment, especially in such patients with baseline albumin <30 g/L. AZACITIDINE is contraindicated in patients with advanced malignant hepatic tumors. Monitor liver chemistries prior to initiation of therapy and with each cycle.

Safety and effectiveness of AZACITIDINE in patients with MDS and hepatic impairment have not been studied as these patients

were excluded from the clinical trials.

5.3. Renal Toxicity

Renal toxicity ranging from elevated serum creatinine to renal failure and death have been reported in patients treated with intravenous AZACITIDINE in combination with other chemotherapeutic agents for non-MDS conditions. In addition, renal tubular acidosis, defined as a fall in serum bicarbonate to <20 mEq/L in association with an alkaline urine and hypokalemia (serum potassium <3 mEq/L) developed in 5 patients with CML treated with AZACITIDINE and etoposide. Monitor serum creatinine and

electrolytes prior to initiation of therapy and with each cycle. If unexplained reductions in serum bicarbonate <20 mEq/L or elevations of BUN or serum creatinine occur, reduce or hold the dose.

Patients with renal impairment may be at increased risk for renal toxicity. Also, AZACITIDINE and its metabolites are primarily excreted by the kidney. Therefore, monitor these patients closely for toxicity. Patients with MDS and renal impairment were excluded from the clinical studies.

5.4. Tumor Lysis Syndrome

AZACITIDINE may cause fatal or serious

tumor lysis syndrome, including in patients with MDS. Tumor lysis syndrome may occur despite concomitant use of allopurinol. Assess baseline risk and monitor and treat as appropriate.

5.5. Embryo-Fetal Risk

Based on the mechanism of action and findings in animals, AZACITIDINE can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Advise females with reproductive potential to avoid pregnancy during treatment with AZACITIDINE. Men should be advised to not father a child while receiving treatment with AZACITIDINE.

6. ADVERSE REACTIONS

>10%:

Cardiovascular: Peripheral edema (7% to 19%), chest pain (16%), pallor (16%), pitting edema (15%)

Central nervous system: Fever (30% to 52%), fatigue (13% to 36%), headache (22%), dizziness (19%), anxiety (5% to 13%), depression (12%), insomnia (9% to 11%), malaise (11%), pain (11%)

Dermatologic: Bruising (19% to 31%), petechiae (11% to 24%), erythema (7% to 17%), skin lesion (15%), rash (10% to 14%), pruritus (12%)

Endocrine & metabolic: Hypokalemia (6% to 13%)

Gastrointestinal: Nausea (48% to 71%), vomiting (27% to 54%), diarrhea (36%), constipation (34% to 50%), anorexia (13% to 21%), weight loss (16%), abdominal pain (11% to 16%), abdominal tenderness (12%)

Hematologic: Thrombocytopenia (66% to 70%; grades 3/4: 58%), anemia (51% to 70%; grades 3/4: 14%), neutropenia (32% to 66%; grades 3/4: 61%), leukopenia (18% to 48%; grades 3/4: 15%), febrile neutropenia (14% to 16%; grades 3/4: 13%), myelosuppression (nadir: days 10-17; recovery: days 28-31)

Local: Injection site reactions (14% to 29%): Erythema (35% to 43%; more common with I.V. administration), pain (19% to 23%; more common with I.V. administration), bruising (5% to 14%)

Neuromuscular & skeletal: Weakness (29%), rigors (26%), arthralgia (22%), limb pain (20%), back pain (19%), myalgia (16%)

Respiratory: Cough (11% to 30%), dyspnea (5% to 29%), pharyngitis (20%), epistaxis (16%), nasopharyngitis (15%), upper respiratory tract infection (9% to 13%), pneumonia (11%), crackles (11%)

Miscellaneous: Diaphoresis (11%)

5% to 10%:

Cardiovascular: Cardiac murmur (10%), hypertension ($\leq 9\%$), tachycardia (9%), hypotension (7%), syncope (6%), chest wall pain (5%)

Central nervous system: Lethargy (7% to 8%), hypoesthesia (5%), postprocedural pain (5%)

Dermatologic: Cellulitis (8%), urticaria (6%), dry skin (5%), skin nodule (5%)

Gastrointestinal: Gingival bleeding (10%), oral mucosal petechiae (8%), stomatitis (8%), weight loss ($\leq 8\%$), dyspepsia (6% to 7%), hemorrhoids (7%), abdominal distension (6%), loose stools (6%), dysphagia (5%), oral

hemorrhage (5%), tongue ulceration (5%)

Genitourinary: Dysuria (8%), urinary tract infection (8% to 9%)

Hematologic: Hematoma (9%), postprocedural hemorrhage (6%)

Local: Injection site reactions: Pruritus (7%), hematoma (6%), rash (6%), granuloma (5%), induration (5%), pigmentation change (5%), swelling (5%)

Neuromuscular & skeletal: Muscle cramps (6%)

Renal: Hematuria ($\leq 6\%$)

Respiratory: Rhinorrhea (10%), rales (9%), wheezing (9%), breath sounds decreased

(8%), pharyngolaryngeal pain (6%), pleural effusion (6%), postnasal drip (6%), rhinitis (6%), rhonchi (6%), nasal congestion (6%), atelectasis (5%), sinusitis (5%)

Miscellaneous: Lymphadenopathy (10%), herpes simplex (9%), night sweats (9%), transfusion reaction (7%), mouth hemorrhage (5%)

<5% (Limited to important or life-threatening):

Abscess (limb, perirectal), acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome), agranulocytosis, anaphylactic shock, atrial fibrillation, azotemia, blastomycosis, bone marrow depression/failure, bone pain

aggravated, cardiac failure, cardiorespiratory arrest, catheter site hemorrhage, cellulitis, cerebral hemorrhage, CHF, cholecystectomy, cholecystitis, congestive cardiomyopathy, dehydration, diverticulitis, eye hemorrhage, fibrosis (interstitial and alveolar), gastrointestinal hemorrhage, glycosuria, hemoptysis, hepatic coma, hypersensitivity reaction, hypophosphatemia, infection (bacterial), injection site infection, injection site necrosis, interstitial lung disease, intracranial hemorrhage, leukemia cutis, lung infiltration, melena, neutropenic sepsis, orthostatic hypotension, pancytopenia, pneumonitis, polyuria, pyoderma gangrenosum,

renal failure, renal tubular acidosis, seizure, respiratory distress, sepsis, septic shock, serum bicarbonate levels decreased, serum creatinine increased, splenomegaly, systemic inflammatory response syndrome, toxoplasmosis, tumor lysis syndrome

Adverse Reactions Most Frequently (>2%) Resulting in Clinical Intervention (SC or IV Route):

Discontinuation: leukopenia, thrombocytopenia, neutropenia.

Dose Held: leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia, pyrexia, pneumonia, febrile neutropenia.

Dose Reduced: leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia.

7. DRUG INTERACTION

Risk X: Avoid combination

BCG, Clozapine, Natalizumab, Pimecrolimus, Tacrolimus (Topical), Tofacitinib, Vaccines (Live)

Risk D: Consider therapy modification

Echinacea, Leflunomide, Roflumilast

Risk C: Monitor therapy

Coccidioidin Skin Test, Denosumab, Sipuleucel-T, Trastuzumab, Vaccines (Inactivated)

8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1. Pregnancy

Pregnancy Risk Factor: **D**

Pregnancy Implications: Embryotoxicity, fetal death, and fetal abnormalities were observed in animal studies. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Women of childbearing potential should be advised to avoid pregnancy during treatment. Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating AZACITIDINE. In addition, males should be advised to avoid fathering a child while on AZACITIDINE therapy.

8.2. Nursing Mothers

Excretion in breast milk unknown/not recommended

There is no information regarding the presence of AZACITIDINE in human milk, the effects of AZACITIDINE on the breastfed infant, or the effects of AZACITIDINE on milk production. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for tumorigenicity shown for AZACITIDINE in animal studies and the potential for serious adverse reactions in nursing infants from AZACITIDINE, advise patients not to breastfeed during treatment with AZACITIDINE.

8.3. Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

8.4. Geriatric Use

There were no clinically significant differences in the effectiveness and adverse reaction profile between geriatric (≥ 65 years of age) and younger patients. Elderly patients are more likely to have decreased renal function. Monitor renal function in these patients.

8.5. Renal Impairment

Severe renal impairment (creatinine clearance [CLcr] <30 mL/min) has no major

effect on the exposure of AZACITIDINE after multiple SC administrations. Therefore, AZACITIDINE can be administered to patients with renal impairment without Cycle 1 dose adjustment.

8.6. Gender

There were no clinically relevant differences in safety and efficacy based on gender.

9. OVERDOSAGE

One case of overdose with AZACITIDINE was reported during clinical trials. A patient experienced diarrhea, nausea, and

vomiting after receiving a single IV dose of approximately 290 mg/m², almost 4 times the recommended starting dose. The events resolved without sequelae, and the correct dose was resumed the following day. In the event of overdose, the patient should be monitored with appropriate blood counts and should receive supportive treatment, as necessary. There is no known specific antidote for AZACITIDINE overdose.

10. DESCRIPTION

LEUKAZA® (AZACITIDINE for injection) contains azacitidine, which is a pyrimidine nucleoside

analog of cytidine. The finished product is supplied in a sterile form for reconstitution as a solution with further dilution for intravenous infusion. Vials of LEUKAZA® contain 100 mg of AZACITIDINE and 100 mg mannitol as a sterile lyophilized powder.

11. CLINICAL PHARMACOLOGY

11.1. Mechanism of Action

AZACITIDINE is a pyrimidine nucleoside analog of cytidine. AZACITIDINE is believed to exert its antineoplastic effects by causing hypomethylation of DNA and direct cytotoxicity on abnormal hematopoietic cells

in the bone marrow. The cytotoxic effects of AZACITIDINE cause the death of rapidly dividing cells, including cancer cells that are no longer responsive to normal growth control mechanisms. Non-proliferating cells are relatively insensitive to AZACITIDINE.

11.2. Pharmacokinetics

Absorption: SC: Rapid and complete

Distribution: V_d : I.V.: 76 ± 26 L; does not cross blood-brain barrier

Metabolism: Hepatic; hydrolysis to several metabolites

Bioavailability: SC: ~89%

Half-life elimination: I.V., SC: ~4 hours

Time to peak, plasma: SC: 30 minutes

Excretion: Urine (50% to 85%); feces (minor)

12. HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

12.1. How Supplied

LEUKAZA® (AZACITIDINE for injection) is supplied as a lyophilized powder in 100 mg single-dose vials packaged in cartons of 1 vial.

12.2. Storage

Store LEUKAZA® 100 mg/vial lyophilized powder between 15-30° C (59-86° F). Retain in original package until time of use to

protect from light. LEUKAZA® contains no antimicrobial preservative. Reconstituted LEUKAZA® should be administered immediately after preparation because of microbiological concerns. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of user.

12.3. Handling and Disposal

AZACITIDINE is a cytotoxic drug. Follow guidelines for handling and disposal for cytotoxic drugs, including the use of gloves and other protective clothing to prevent skin contact. Several guidelines on this subject

have been published. References for some of these guidelines are as below:

- **NIOSH Alert:** Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. 2004. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2004-165
- **OSHA Technical Manual, TED 1-0.15A, Section VI:** Chapter 2. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. OSHA, 1999.

- **American Society of Health-System Pharmacists.** (2006) ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs. Am J HealthSyst Pharm. 2006; 63:1172-1193.

Disclaimer: This leaflet was last approved in March 2017. This content should not be considered complete and may not include all the information needed to use AZACITIDINE for injection safely and effectively.

To access the latest revision of this prescribing information, please visit our website: www.nanoalvand.com

Last revision: March 2017



**Manufacturing Authorization Holder & Manufacturing Site:
Nanoalvand Co.
Tehran, IRAN**

**Pharmaceutical Incubation Center, Avicenna Tech. Park
of Tehran University of Medical Sciences, No. 1462, North
Kargar Ave., Tehran, Iran.
P.O.Box: 1439955991
Tel: +9821-88020579
Fax: +9821-88020597
E-mail: info@nanoalvand.com
URL: www.nanoalvand.com**