1. LEGEMIDLETS NAVN

Azacitidine STADA 25 mg/ml pulver til injeksjonsvæske, suspensjon.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 100 mg azacitidin. Etter rekonstitusjon inneholder hver ml suspensjon 25 mg azacitidin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjonsvæske, suspensjon.
Hvitt lyofilisert pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Azacitidine STADA er indisert til behandling av voksne pasienter som ikke kvalifiserer for hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HSCT) med:

- mellomstadium-2 og høyrisiko myelodysplastiske syndromer (MDS) i henhold til International Prognostic Scoring System (IPSS),
- kronisk myelomonocytisk leukemi (KMML) med 10-29 % margblaster uten myeloproliferativ sykdom,
- akutt myelogen leukemi (AML) med 20-30 % blaster og multilineær dysplasi i henhold til Verdens helseorganisasjons (WHO)-klassifisering,
- AML med > 30 % margblaster i henhold til WHO-klassifiseringen

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Azacitidine STADA bør initieres og overvåkes under oppsyn av en lege med erfaring innen bruk av kjemoterapeutiske midler. Pasienter bør forhåndsbehandles med antiemetika for kvalme og oppkast.

Dosering
Den anbefalte startdosen for første behandlingssyklus for alle pasienter, uansett hematologiske laboratorieverdier ved utgangspunktet, er 75 mg/m^2 av kroppsoverflaten, injisert subkutant daglig i 7 dager, etterfulgt av en hvileperiode på 21 dager (28-dagers behandlingssyklus).

Det anbefales at pasienter behandles med minimum 6 sykluser. Behandlingen bør fortsettes så lenge det er fordelaktig for pasienten eller til sykdommen forverres.

Pasienter bør overvåkes for hematologisk respons/toksisitet og nyretoksisiteter (se pkt. 4.4). En utsettelse av neste syklus eller en reduksjon av dosen kan være nødvendig som beskrevet nedenfor.

Azacitidine Stada bør ikke brukes vekselsvis med oral azacitidin. På grunn av forskjeller i eksponering, er dose og tidsanbefalingene for oral azacitidin ulik de for azacitidin til injeksjon. Det anbefales at helsepersonell verifiserer navn på legemidlet, dose og administrasjonsvei.

Laboratorieprøver
Leverfunksjonsprøver, serumkreatinin og serumbikarbonat bør bestemmes før behandlingen innledes og før hver behandlingssyklus. Fullstendige blodtellinger bør utføres før behandlingen innledes og

etter behov for å kunne overvåke respons og toksisitet, men som et minimum før hver behandlingssyklus.

Dosejustering grunnet hematologisk toksisitet
Hematologisk toksisitet defineres som den laveste verdien som nås i en gitt syklus (nadir) dersom blodplatetallet er ≤ 50,0 x 10^9/l, og/eller absolutt nøytrofiltall (Absolute Neutrophil Count, ANC) er ≤ 1 x 10^9/l.

Restitusjon defineres som en økning i cellelinjene hvor hematologisk toksisitet ble observert, på minst Halve den absolutte differansen av nadirverdien og utgangsverdien pluss nadirverdi (dvs. Blodverdi ved restituering ≥ nadirverdi + (0,5 x [utgangsverdi - nadirverdi]).

Pasienter uten reduksjon i blodverdier ved utgangspunktet (dvs. hvite blodceller (White Blood Cells, WBC) ≥ 3,0 x 10^9/l og ANC ≥ 1,5 x 10^9/l, og blodplater ≥ 75,0 x 10^9/l) før første behandling
Hvis hematologisk toksisitet blir observert etter behandling med azacitidin bør neste syklus med terapi utsettes inntil blodplatetallet og ANC er restituert. Dosejustering er ikke nødvendig dersom restitusjon oppnås innen 14 dager. Hvis restitusjon ikke er oppnådd innen 14 dager bør imidlertid dosen justeres i henhold til følgende tabell. Etter dosejustering bør syklusens varighet returneres til 28 dager.

Syklus-nadirverdi		dose i neste syklus hvis restitusjon* ikke er oppnådd innen 14 dager (%)
ANC (x 10^9/l)	Blodplater (x 10^9/l)	
≤ 1,0	≤ 50,0	50 %
> 1,0	> 50,0	100 %

*Restitusjon = verdi ≥ nadirverdi + (0,5 x [utgangsverdi – nadirverdi])

Pasienter med reduksjon i blodverdier ved utgangspunktet (dvs. WBC < 3,0 x 10^9/l, ANC < 1,5 x 10^9/l, eller blodplater < 75,0 x 10^9/l) før første behandling
Dersom senkningen i WBC, ANC eller blodplater etter behandling med azacitidin er ≤ 50 % eller større
enn 50 %, men med en forbedring i hvilken som helst cellelinje-differensiering i forhold til før behandlingen, bør neste syklus ikke utsettes, og ingen justering av dosen utføres.

Dersom senkningen i WBC, ANC eller blodplater er større enn 50 % i forhold til før behandling og uten noen forbedring i cellelinje-differensieringen bør neste syklus av terapi med azacitidin utsettes inntil blodplatetallet og ANC er restituert. Dosejustering er ikke nødvendig dersom restitusjon oppnås innen 14 dager. Dersom restitusjon ikke oppnås innen 14 dager bør imidlertid benmargens cellularitet bestemmes. Hvis benmargens cellularitet er > 50 % bør ikke dosen justeres. Hvis benmargens cellularitet er ≤ 50 % bør behandlingen utsettes og dosen reduseres i henhold til følgende tabell:

Benmargens cellularitet	Dose i neste syklus hvis restitusjon ikke er oppnådd innen 14 dager (%)	
	Restitusjon* ≤ 21 dager	Restitusjon* > 21 dager
15-50 %	100 %	50 %
< 15 %	100 %	33 %

*Restitusjon = verdi ≥ nadirverdi +(0,5 x [utgangsverdi – nadirverdi])

Etter dosejustering bør den neste syklusens varighet returneres til 28 dager.

Spesielle populasjoner
Eldre personer
Ingen spesifikke dosejusteringer anbefales for eldre pasienter. Fordi det er større sannsynlighet for at eldre pasienter har nedsatt nyrefunksjon, kan det være nyttig å overvåke nyrefunksjonen.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon
Azacitidin kan administreres til pasienter med nedsatt nyrefunksjon uten justering av startdosen (se pkt. 5.2). Dosen bør reduseres med 50 % i neste syklus dersom serumbikarbonat-nivåene uforklarlig

reduseres til under 20 mmol/l. Hvis uforklarlige økninger i serumkreatinin eller blodureanitrogen (BUN) til ≥ to ganger over utgangsnivåer og over øvre grense for normalverdier (ULN) inntreffer, bør neste syklus utsettes inntil verdiene returnerer til normalen eller utgangspunktet, og dosen bør reduseres med 50 % i den neste behandlingssyklusen (se pkt. 4.4).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon
Ingen formelle studier har blitt utført på pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4). Pasienter med alvorlig nedsatt leverorganfunksjon bør overvåkes nøye for bivirkninger. Ingen spesifikk modifisering av startdosen anbefales hos pasienter med nedsatt leverfunksjon før behandlingen påbegynnes; påfølgende dosejusteringer bør baseres på hematologiske laboratorieverdier. Azacitidin er
kontraindisert hos pasienter med fremskredne ondartede leversvulster (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt av azacitidin hos barn i alderen 0–17 år har ennå ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt.. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte
Rekonstituert Azacitidine STADA bør injiseres subkutant i overarmen, låret eller buken. Injeksjonsstedene skal gå på omgang. Nye injeksjoner bør gis minst 2,5 cm fra forrige sted og aldri inn i områder som er ømme, har blåmerker, er røde eller har hardnet.

Etter rekonstitusjon skal suspensjonen ikke filtreres. For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Fremskredne ondartede leversvulster (se pkt. 4.4).
- Amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hematologisk toksisitet
Behandling med azacitidin er assosiert med anemi, nøytropeni og trombocytopeni, spesielt under de 2 første syklusene (se pkt. 4.8). Fullstendige blodtellinger bør utføres etter behov for å kunne overvåke respons og toksisitet, men minst før hver behandlingssyklus. Etter administrering av den anbefalte dosen i den første syklusen bør dosen i de påfølgende syklusene reduseres eller administreringen utsettes basert på nadirverdi og hematologisk respons (se pkt. 4.2). Pasienter bør tilrådes til å umiddelbart rapportere febrile episoder. Pasienter og leger rådes også til å se etter tegn og symptomer på blødning.

Nedsatt leverfunksjon
Ingen formelle studier har blitt utført på pasienter med nedsatt leverfunksjon. Det er rapportert at pasienter med omfattende spredning av svulster grunnet metastatisk sykdom har opplevd progressivt hepatisk koma og død under behandling med azacitidin, spesielt hos pasienter med serumalbumin ved utgangspunktet < 30 g/l. Azacitidin er kontraindisert hos pasienter med fremskredne ondartede leversvulster (se pkt. 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon
Nyreabnormiteter i utbredelse fra økte serumkreatinin-nivåer til nyresvikt og død er rapportert hos pasienter behandlet med intravenøst azacitidin i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske midler. I tillegg utviklet 5 pasienter med kronisk myelogen leukemi (KML), som ble behandlet med azacitidin og etoposid, renal tubulær acidose definert som et fall i serumbikarbonat til < 20 mmol/l i assosiasjon med alkalisk urin og hypokalemi (serumkalium < 3 mmol/l). Hvis uforklarlige reduksjoner i serumbikarbonat (< 20 mmol/l), eller økning i serumkreatinin eller BUN oppstår bør dosen reduseres eller administreringen utsettes (se pkt. 4.2).

Pasienter bør rådes til å rapportere oliguri og anuri til helsepersonell omgående.

Selv om det ikke ble registrert klinisk relevante forskjeller i bivirkningsfrekvens mellom individer med normal nyrefunksjon og individer med nedsatt nyrefunksjon, bør pasienter med nedsatt nyrefunksjon overvåkes nøye for toksisitet ettersom azacitidin og/eller dens metabolitter hovedsakelig skilles ut via nyrene (se pkt. 4.2).

Laboratorieprøver
Leverfunksjonsprøver, serumkreatinin og serumbikarbonat bør bestemmes før behandlingen innledes og før hver behandlingssyklus. Fullstendige blodtellinger bør utføres før behandlingen innledes og etter behov for å kunne overvåke respons og toksisitet, men som et minimum før hver behandlingssyklus, se også pkt. 4.8.

Hjerte- og lungesykdommer
Pasienter med en sykehistorie som inkluderer alvorlig kongestiv hjertesvikt, klinisk ustabil hjertesykdom eller lungesykdom ble ekskludert fra de pivotale kliniske studiene (AZA PH GL 2003 CL 001 og AZA-AML-001), og sikkerheten og effekten av azacitidin hos disse pasientene har derfor ikke blitt fastslått. Nye data fra en klinisk studie med pasienter med kjent anamnese med kardiovaskulær eller lungesykdom har vist en signifikant økt forekomst av hjertehendelser med azacitidin (se pkt. 4.8). Det anbefales derfor å utvise forsiktighet ved forskrivning av azacitidin til disse pasientene. Hjerte- og lungeundersøkelser før og under behandling bør vurderes.

Nekrotiserende fasciitt
Nekrotiserende fasciitt, inkludert fatale tilfeller, er rapportert hos pasienter behandlet med azacitidin. Behandling med azacitidin skal seponeres hos pasienter som utvikler nekrotiserende fasciitt, og relevant behandling skal iverksettes omgående.

Tumorlysesyndrom
Pasienter med en stor tumorbelastning forut for behandlingen kan risikere å få tumorlysesyndrom. Disse pasientene må overvåkes nøye, og det skal tas relevante forholdsregler.

Differensieringssyndrom
Tilfeller av differensieringssyndrom (også kjent som retinsyresyndrom) er rapportert hos pasienter som får azacitidin som injeksjon. Differensieringssyndrom kan være fatalt. Symptomer og kliniske funn inkluderer respiratorisk distress, pulmonale infiltrater, feber, utslett, lungeødem, perifert ødem, rask vektøkning, pleuraeffusjoner, perikardeffusjoner, hypotensjon og nyredysfunksjon (se pkt. 4.8). Behandling med høydose i.v. kortikosteroider og hemodynamisk overvåking skal vurderes ved første forekomst av symptomer eller tegn som tyder på differensieringssyndrom. Midlertidig seponering av azacitidin til injeksjon skal vurderes til symptomene går over, og forsiktighet anbefales hvis behandlingen gjenopptas.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Basert på *in vitro* data ser det ikke ut til at metabolismen til azacitidin medieres av cytokrom P450-isoenzymer (CYPs), UDP-glukuronosyltransferaser (UTGs), sulfotransferaser (SULTs) og glutation transferaser (GSTs). Interaksjoner relatert til disse metaboliserende enxymene *in vivo* anses derfor som usannsynlig.

Klinisk signifikante hemmende eller induserende effekter av azacitidin på cytokrom P450-enzymer er lite trolig (se pkt. 5.2).

Ingen formelle interaksjonsstudier med azacitidin er blitt utført.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder / Prevensjon hos menn og kvinner

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under og i minst 6 måneder etter behandlingen. Menn skal rådes til å ikke gjøre en kvinne gravid under behandling og må bruke sikker prevensjon under og i minst 3 måneder etter behandlingen.

Graviditet
Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av azacitidin hos gravide kvinner. Studier på mus har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent. Basert på resultater fra dyrestudier og azacitidins virkningsmekanisme skal azacitidin ikke brukes under graviditet, spesielt under første trimester, hvis ikke strengt nødvendig. Fordelene ved behandling skal veies opp mot den mulige risikoen for fosteret i hvert individuelle tilfelle.

Amming
Det er ukjent om azacitidin/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. På grunn av de potensielt alvorlige bivirkningene hos det ammende barnet er amming kontraindisert under behandling med azacitidin.

Fertilitet
Det foreligger ingen data om virkningen av azacitidin på fertiliteten hos mennesker. Hos dyr har bivirkninger ved bruk av azacitidin på fertiliteten hos hanner blitt dokumentert (se pkt. 5.3). Før behandlingen starter bør mannlige pasienter rådes til å søke
veiledning om oppbevaring av sperm.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Azacitidin har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Fatigue er rapportert ved bruk av azacitidin. Derfor anbefales det at man utviser forsiktighet ved kjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen
Voksen populasjon med MDS, CMML og AML (20-30 % margblaster)
Bivirkninger som anses å være mulig eller sannsynligvis relatert til administreringen av azacitidin har inntruffet hos 97 % av pasienter.

De vanligste alvorlige bivirkningene notert i den pivotale studien (AZA PH GL 2003 CL 001) inkluderte febril nøytropeni (8,0 %) og anemi (2,3 %), som også ble rapportert i bekreftende studier (CALGB 9221 og CALGB 8921). Andre alvorlige bivirkninger fra disse tre studiene inkluderte infeksjoner som nøytropen sepsis (0,8 %) og pneumoni (2,5 %) (noen med fatalt utfall), trombocytopeni (3,5 %), overfølsomhetsreaksjoner (0,25 %) og blødningshendelser (f.eks. cerebral blødning [0,5 %], gastrointestinal blødning [0,8 %] og intrakraniell blødning [0,5 %]).

De mest vanlige rapporterte bivirkninger ved behandling med azacitidin var hematologiske reaksjoner (71,4 %) inkludert trombocytopeni, nøytropeni og leukopeni (vanligvis grad 3-4), gastrointestinale hendelser (60,6 %) inkludert kvalme, oppkast (vanligvis grad 1-2) eller reaksjoner på injeksjonsstedet (77,1 %; vanligvis grad 1-2).

Voksen populasjon som er 65 år eller eldre med AML med > 30 % margblaster
De vanligste alvorlige bivirkningene (≥ 10 %) notert i AZA-AML-001 i behandlingsarmen med azacitidin inkluderte febril nøytropeni (25,0 %), pneumoni (20,3 %) og pyreksi (10,6 %). Andre mindre hyppig rapporterte alvorlige bivirkninger i behandlingsarmen med azacitidin inkluderte sepsis (5,1 %), anemi (4,2 %), nøytropen sepsis (3,0 %), urinveisinfeksjon (3,0 %), trombocytopeni (2,5 %), nøytropeni (2,1 %), cellulitt (2,1 %), svimmelhet (2,1 %) og dyspné (2,1 %).

De mest vanlige rapporterte (≥ 30 %) bivirkningene ved behandling med azacitidin var gastrointestinale hendelser inkludert forstoppelse (41,9 %), kvalme (39,8 %) og diaré (36,9 %; vanligvis grad 1-2), generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet inkludert pyreksi

(37,7 %; vanligvis grad 1-2) og hematologiske hendelser inkludert febril nøytropeni (32,2 %) og nøytropeni (30,1 %; vanligvis grad 3-4).

Bivirkningstabell
Tabell 1 nedenfor inneholder bivirkninger assosiert med azacitidinbehandling hentet fra de kliniske hovedstudiene ved MDS og AML og overvåkning etter markedsføring.

Frekvensene er definert som: svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000), svært sjeldne (< 1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Bivirkningene er presentert i tabellen nedenfor etter høyeste frekvens observert i de kliniske hovedstudiene.

Tabell 1: Bivirkninger rapportert hos pasienter med MDS eller AML behandlet med azacitidin (kliniske studier og etter markedsføring)

Organklasse-system	**Svært vanlige**	**Vanlige**	**Mindre vanlige**	**Sjeldne**	**Ikke kjent**
Infeksiøse og parasittære sykdommer	pneumoni*(inkludert bakterier, virus og sopp), nasofaryngitt	sepsis* (inkludert bakterier, virus og sopp), nøytropen sepsis*, luftveisinfeksjon (inkludert øvre luftveier og bronkitt), urinveisinfeksjon, cellulitt, divertikulitt, oral soppinfeksjon, sinusitt, faryngitt, rhinitt, herpes simplex, hudinfeksjon			nekrotiserende fasciitt*
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)					Differensierings-syndrom*,[a]
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	febril nøytropeni, nøytropeni*, leukopeni, trombocytopeni, anemi	pancytopeni*, benmargssvikt			
Forstyrrelser i			Overfølsomhetsrea		

immunsystemet			ksjoner		
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer	anoreksi, redusert appetitt, hypokalemi	dehydrering		tumorlyse syndrom	
Psykiatriske lidelser	søvnløshet	Forvirring-stilstand, angst			
Nevrologiske sykdommer	svimmelhet, hodepine	intrakraniell blødning*, synkope, søvnighet, letargi			
Øyesykdommer		øyeblødning, konjunktival blødning			
Hjertesykdommer		perikardial effusjon	perikarditt		
Karsykdommer		hypotensjon*, hypertensjon, ortostatisk hypotensjon, hematom			
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	dyspné, epistakse	pleuraeffusjon, funksjonsdyspné, faryngolaryngeal smerte		interstitiell lungesykdom	
Gastrointestinale sykdommer	diaré, oppkast, forstoppelse, kvalme, buksmerter (inkludert ubehag i øvre abdomen og abdomen)	Gastrointestinal blødning* (inkludert blødning i munnen), hemorroidal blødning, stomatitt, gingival blødning, dyspepsi			
Sykdommer i lever og galleveier			leversvikt*, progressivt hepatisk koma		
Hud- og underhudssykdommer	petekkier, pruritus (inkludert generalisert), utslett, ekkymose	purpura, alopeci, urtikaria, erytem, makuløst utslett	akutt febril nøytrofil dermatose, pyoderma gangrenosum		Kutan vaskulitt
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	artralgi, muskel-/ skjelettsmerter (inkludert rygg, skjelett og	muskelspasmer, myalgi			

	ekstremiteter)				
Sykdommer i nyre og urinveier		nyresvikt*, hematuri, forhøyet serumkreatinin	renal tubulær acidose		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	pyreksi*, fatigue, asteni, brystsmerter, erytem på injeksjonstedet, smerter på injeksjonsstedet, reaksjoner på injeksjonsstedet (uspesifiserte)	blåmerker, hematom, indurasjon, utslett, pruritus, betennelse, misfarging, nodul og blødning (på injeksjonsstedet), ubehag, frysninger, blødning på kateterstedet		nekrose på injeksjonsstedet	
Undersøkelser	vekttap				

*= fatale tilfeller er rapportert i sjeldne tilfeller
[a]= se pkt. 4.4

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hematologiske bivirkninger

De hyppigst rapporterte (≥ 10 %) hematologiske bivirkningene assosiert med azacitidin-behandling inkluderte anemi, trombocytopeni, nøytropeni, febril nøytropeni og leukopeni, og disse var vanligvis grad 3 eller 4. Det er en større risiko for at disse hendelsene inntreffer under de 2 første syklusene. Etter de 2 første syklusene inntreffer de sjeldnere hos pasienter med gjenopprettet hematologisk funksjon. De fleste hematologiske bivirkningene ble tatt hånd om ved rutinemessig overvåkning av fullstendige blodverdier og utsettelse av azacitidin-administreringen i neste syklus, profylaktiske antibiotika og/eller støtte med vekstfaktorer (f.eks. G-CSF) for nøytropeni og blodoverføringer for anemi eller trombocytopeni etter behov.

Infeksjoner

Myelosuppresjon kan føre til nøytropeni og en økt risiko for infeksjon. Alvorlige bivirkninger som sepsis, inkludert nøytropen sepsis og pneumoni ble rapportert hos pasienter som mottok azacitidin, enkelte med fatalt utfall. Infeksjoner kan håndteres ved bruk av antiinfektiva pluss støtte med vekstfaktorer (f.eks. G-CSF) for nøytropeni.

Blødninger

Blødninger kan inntreffe hos pasienter som mottar azacitidin. Alvorlige bivirkninger slik som gastrointestinal blødning og intrakraniell blødning har vært rapportert. Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på blødninger, spesielt de med foruteksisterende eller behandlingsrelatert trombocytopeni.

Overfølsomhet

Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner har vært rapportert hos pasienter som mottok azacitidin. I tilfeller med en anafylaktisk-lignende reaksjon bør behandlingen med azacitidin umiddelbart stoppes og passende symptomatisk behandling innledes.

Bivirkninger i hud- og underhudsvev

Hoveddelen av bivirkninger i hud og underhud var i forbindelse med injeksjonsstedet. Ingen av disse bivirkningene førte til avslutning av behandlingen med azacitidin, og heller ikke til dosereduksjon av azacitidin i de pivotale studiene. De fleste bivirkningene inntraff i løpet av de 2 første behandlingssyklusene, og hadde en tendens til å avta i påfølgende sykluser. Subkutane bivirkninger

som f.eks. utslett/betennelse/pruritus på injeksjonsstedet og utslett, erytem og hudlesjoner kan nødvendiggjøre
samtidig administrering av et annet legemiddel, som f.eks. antihistaminer, kortikosteroider og ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs). Disse bivirkningene i huden må skilles fra bløtvevsinfeksjoner, som av og til oppstår på injeksjonsstedet. Bløtvevsinfeksjoner, inkludert cellulitt og nekrotiserende fasciitt som i sjeldne tilfeller medførte dødsfall, er rapportert med azacitidin etter markedsføring. For klinisk behandling av infeksiøse bivirkninger, se pkt. 4.8 Infeksjoner.

Gastrointestinale bivirkninger
De mest vanlig rapporterte gastrointestinale bivirkningene assosiert med azacitidin-behandling inkluderte forstoppelse, diaré, kvalme og oppkast. Disse bivirkningene ble behandlet symptomatisk med antiemetika for kvalme og oppkast; antidiaré-midler for diaré, og laksativer og/eller mykgjørende avføringsmidler for forstoppelse.

Nyrebivirkninger
Nyreabnormiteter i utbredelse fra forhøyet serumkreatinin og hematuri til renal tubulær acidose, nyresvikt og død er rapportert hos pasienter behandlet med azacitidin (se pkt. 4.4).

Leverbivirkninger
Det er rapportert at pasienter med omfattende spredning av svulster grunnet metastatisk sykdom har opplevd leversvikt, progressivt hepatisk koma og død under behandling med azacitidin (se pkt. 4.4).

Hjertehendelser
Data fra en klinisk studie hvor det kunne inkluderes pasienter med kjent anamnese med kardiovaskulær eller lungesykdom, har vist en økning av hjertehendelser hos pasienter med nydiagnostisert AML behandlet med azacitidin (se pkt. 4.4).

Eldre populasjon
Det foreligger begrenset sikkerhetsinformasjon for azacitidin hos pasienter ≥ 85 år (med 14 [5,9 %] pasienter ≥ 85 år behandlet i AZA-AML-001-studien).

Pediatrisk populasjon
I studie AZA-IMML-001 ble 28 pediatriske pasienter (i alderen 1 måned til under 18 år) behandlet med azacitidin for MDS (n = 10) eller juvenil myelomonocytisk leukemi (JMML) (n = 18) (se pkt. 5.1).

Alle 28 pasienter opplevde minst én bivirkning og 17 (60,7 %) opplevde minst én behandlingsrelatert hendelse. De mest vanlig rapporterte bivirkningene i den generelle pediatriske populasjonen var pyreksi, blødningshendelser inkludert anemi, trombocytopeni og febril nøytropeni, samt gastrointestinale hendelser inkludert forstoppelse og oppkast.

Tre (3) pasienter opplevde en behandligsfrembrakt hendelse som førte til legemiddelseponering (pyreksi, sykdomsprogresjon og magesmerter).

I studie AZA-AML-004 ble 7 pediatriske pasienter (i alderen 2 til 12 år) behandlet med azacitidin for AML ved molekylært tilbakefall etter første fullstendige bedring [CR1] (se pkt. 5.1).

Alle 7 pasienter opplevde minst én behandlingsrelatert bivirkning. De mest vanlig rapporterte bivirkningene var nøytropeni, kvalme, leukopeni, trombocytopeni, diare og økt alanin aminotransferase (ALAT). To pasienter opplevde en behandlingsrelatert hendelse som førte til seponering (febril nøytropeni, nøytropeni).

Ingen nye sikkerhetssignaler ble identifisert i det begrensede antallet pediatriske pasienter behandlet med azacitidin i løpet av den kliniske studien. Den generelle sikkerhetsprofilen var i samsvar med den til den voksne populasjonen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Ett tilfelle av overdosering med azacitidin ble rapportert under de kliniske studiene. En pasient opplevde diaré, kvalme og oppkast etter å ha mottatt en enkel intravenøs dose på omtrent 290 mg/m^2, nesten 4 ganger den anbefalte startdosen.

I tilfelle av overdosering bør pasienten overvåkes med passende blodtellinger og bør motta støttebehandling etter behov. Det finnes ingen kjent motgift mot overdosering av azacitidin.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

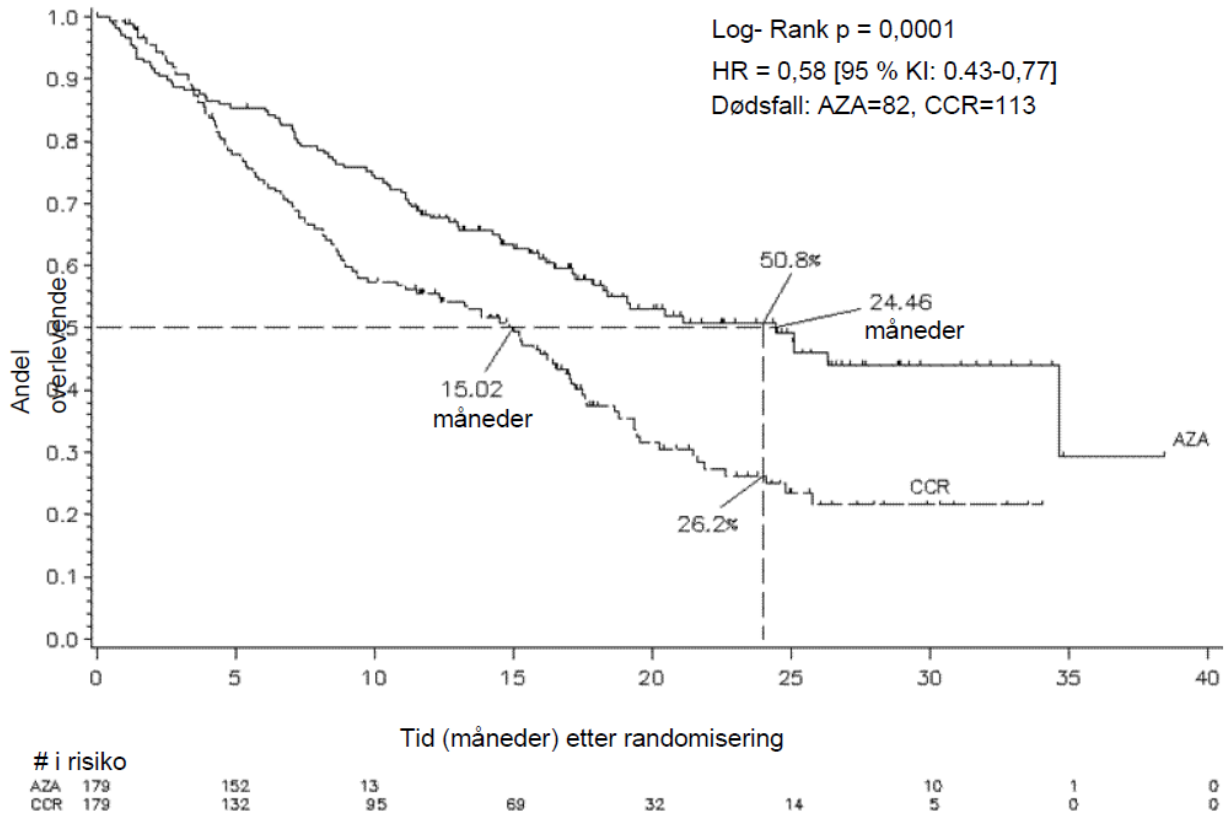
Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, pyrimidinanaloger; ATC-kode: L01B C07

Virkningsmekanisme
Det antas at azacitidin utøver sine antineoplastiske effekter ved flere mekanismer, inkludert cytotoksisitet mot abnorme hematopoetiske celler i benmargen og hypometylering av DNA. De cytotoksiske effektene av azacitidin kan være et resultat av flere mekanismer, inkludert hemming av DNA, RNA og proteinsyntese, inkorporering i RNA og DNA og aktivering av veier for DNA-skade. Ikke-prolifererende celler er relativt ufølsomme overfor azacitidin. Inkorporering av azacitidin i DNA resulterer i inaktivering av DNA-metyltransferaser, som fører til hypometylering av DNA. DNA-hypometylering av abnorme metylerte gener involvert i normal regulering av cellecyklus, differensiering og dødsveier kan resultere i reekspresjon av gener og gjenopprettelse av krefthemmende funksjoner til kreftceller. Den relative viktigheten av DNA-hypometylering versus cytotoksisitet eller andre aktiviteter av azacitidin i forhold til kliniske utfall har ikke blitt fastlagt.

Klinisk effekt og sikkerhet

Voksen populasjon (MDS, CMML og AML) [20-30 % margblaster])
Effekten og sikkerheten av azacitidin ble studert i en internasjonal, multisenter, kontrollert, åpen, randomisert, parallellgruppe, fase-3 komparativ studie (AZA PH GL 2003 CL 001) hos voksne pasienter med: mellomstadium-2 og høyrisiko MDS i henhold til International Prognostic Scoring System (IPSS), refraktær anemi med overskudd av blaster (RAEB), refraktær anemi med overskudd av blaster i transformasjon (RAEB-T) og modifisert kronisk myelomonocytisk leukemi (mCMML) i henhold til FAB-klassifikasjonssystemet. RAEB-T pasienter (21-30 % blaster) anses nå som akutt myelogen leukemi (AML)-pasienter under verdens helseorganisasjons gjeldende klassifiseringssystem. Azacitidin pluss beste støttende behandling (best supportive care, BSC) (n = 179) ble sammenlignet med konvensjonelle behandlingsregimer (conventional care regimens, CCR). CCR besto av BSC alene (n = 105), lavdose cytarabin pluss BSC (n = 49) eller standard induksjonskjemoterapi pluss BSC (n = 25). Pasienter ble forhåndsvalgt av sine leger til 1 av de 3 CCR før randomisering. Pasientene mottok dette forhåndsvalgte regimet hvis de ikke var randomisert til azacitidin. Som en del av inklusjonskriteriene var det nødvendig for pasientene å ha en Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) funksjonsstatus på 0-2. Pasienter med sekundær MDS ble ekskludert fra studien. Det primære sluttpunktet for studien var samlet overlevelse. Azacitidin ble administrert med en subkutan dose på 75 mg/m^2 daglig i 7 dager, etterfulgt av en hvileperiode på 21 dager (28-dagers behandlingssyklus) i median 9 sykluser (spredning = 1-39), og med et gjennomsnitt på 10,2 sykluser. Innenfor pasientgruppen Intent to Treat (ITT) var median alder 69 år (spredning 38 til 88 år).

I ITT-analysen av 358 pasienter (179 azacitidin og 179 CCR), var azacitidin-behandling assosiert med en median overlevelse på 24,46 måneder versus 15,02 måneder for de som mottok CCR-behandling, en forskjell på 9,4 måneder med en stratifisert log-rank p-verdi på 0,0001. Hasard-ratioen (HR) for denne
behandlingseffekten var 0,58 (95 % KI: 0,43; 0,77). De toårige overlevelsesverdiene var 50,8 % hos pasienter som mottok azacitidin versus 26,2 % hos pasienter som mottok CCR (p < 0,0001).



NØKKEL: AZA = azacitidin; CCR = konvensjonelle behandlingsregimer; KI = konfidensintervall; HR = hasard-ratio

Overlevelsesfordelene til azacitidin var konsekvente uavhengig av CCR-behandlingsalternativet (BSC alene, lavdose cytarabin pluss BSC eller standard induksjonskjemoterapi pluss BSC) som ble brukt i kontrollarmen.

Når IPSS cytogenetiske undergrupper ble analysert, ble lignende funn i forhold til median samlet overlevelse observert i alle gruppene (god, middels, dårlig cytogenetikk, inkludert monosomy 7).

Ved analyser av aldersundergrupper ble en økning i median samlet overlevelse observert i alle gruppene (< 65 år, ≥ 65 år og ≥ 75 år).

Azacitidin behandling ble assosiert med et median tidsforløp til død eller forandring til AML på 13,0 måneder versus 7,6 måneder for de som mottok CCR-behandling, en forbedring på 5,4 måneder med en stratifisert log-rank p-verdi på 0,0025.

Azacitidin -behandling ble også assosiert med en reduksjon i cytopenier og deres relaterte symptomer. Azacitidin -behandling førte til et redusert behov for transfusjon av røde blodceller (RBC) og blodplater. Av de pasientene i azacitidin-gruppen som var avhengige av RBC-transfusjon ved utgangspunktet, ble 45,0 % uavhengige av RBC-transfusjoner under behandlingsperioden, sammenlignet med 11,4 % av pasientene i den kombinerte CCR-gruppen (en statistisk sett signifikant (p < 0,0001) forskjell på 33,6 % (95 % KI: 22,4; 44,6)). Hos pasienter som var RBC-

transfusjonsavhengige ved utgangspunktet og som ble uavhengige, var median varighet av RBC-transfusjonsuavhengigheten 13 måneder i azacitidin-gruppen.

Responsen ble evaluert av utprøver eller av den uavhengige evalueringskomitéen (IRC). Samlet respons (komplett remisjon [CR] + partiell remisjon [PR]) som fastslått av utprøver var 29 % i azacitidin-gruppen og 12 % i den kombinerte CCR-gruppen (p = 0,0001). Samlet respons (CR + PR) som fastslått av IRC i studien AZA PH GL 2003 CL 001 var 7 % (12/179) i azacitidin-gruppen sammenlignet med 1 % (2/179) i den kombinerte CCR-gruppen (p = 0,0113). Forskjellene mellom IRC og utprøvers evalueringer av respons var en konsekvens av den internasjonale arbeidsgruppens (IWG - International Working Group) kriterier som krever forbedring i perifere blodverdier og vedlikehold av disse forbedringene i et minimum av 56 dager. En overlevelsesfordel ble også demonstrert hos pasienter som ikke hadde oppnådd en komplett/partiell respons som følge av azacitidin-behandling. Hematologisk forbedring (stor eller liten), som fastslått av IRC, ble oppnådd hos 49 % av pasientene som mottok azacitidin sammenlignet med 29 % av pasientene behandlet med kombinert CCR (p < 0,0001).

Hos pasienter med en eller flere cytogenetiske abnormiteter ved utgangspunktet var prosentdelen av pasienter med større cytogenetisk respons lignende i azacitidin- og CCR-gruppene. Mindre cytogenetisk respons var statistisk sett signifikant (p = 0,0015) høyere i azacitidin-gruppen (34 %) sammenlignet med den kombinerte CCR-gruppen (10 %).

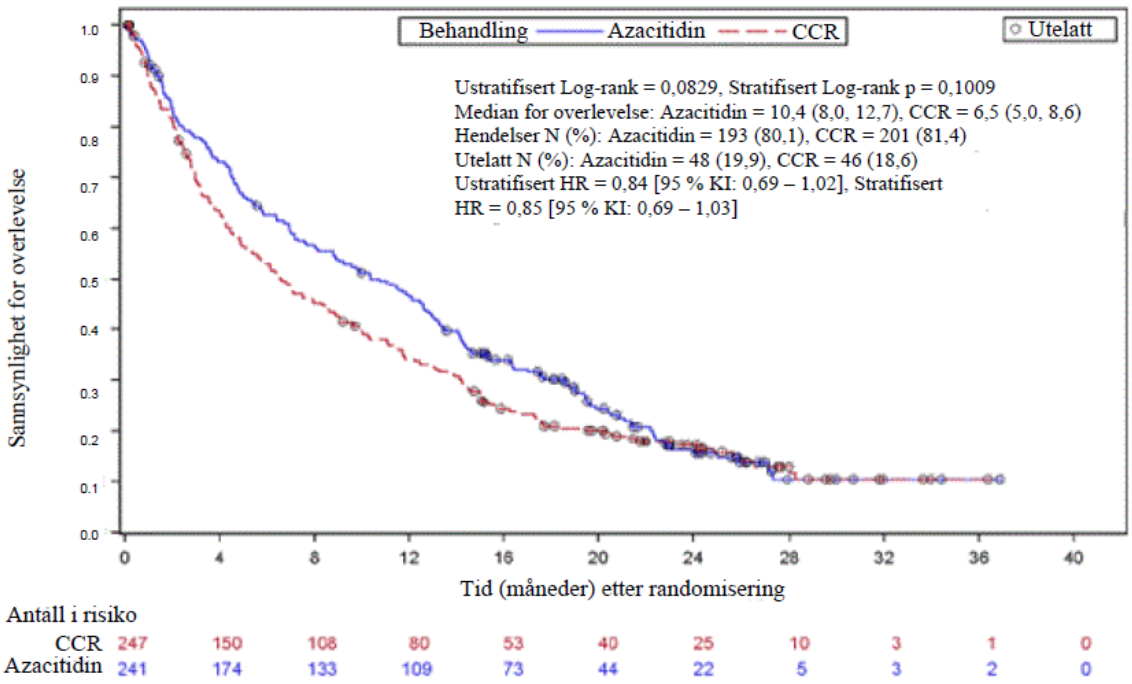
Voksen populasjon som er 65 år eller eldre med AML med > 30 % margblaster
Resultatene presentert nedenfor representerer ITT-populasjonen studert i AZA-AML-001 (se pkt. 4.1 for godkjent indikasjon).

Effekten og sikkerheten av azacitidin ble studert i en internasjonal, multisenter, kontrollert, åpen, parallellgruppe, fase-3-studie hos pasienter som var 65 år eller eldre med nydiagnostisert de novo eller sekundær AML med > 30 % margblaster i henhold til WHO-klassifiseringen, som ikke kvalifiserte for HSCT. Azacitidin pluss BSC (n=241) ble sammenlignet med CCR. CCR besto av BSC alene (n = 45), lavdose cytarabin pluss BSC (n = 158) eller standard intensiv kjemoterapi med cytarabin og antracyklin pluss BSC (n = 44). Pasienter ble forhåndsvalgt av sine leger til 1 av de 3 CCR før randomisering. Pasientene mottok det forhåndsvalgte regimet hvis de ikke var randomisert til azacitidin. Som en del av inklusjonskriteriene var det nødvendig for pasientene å ha en ECOG funksjonsstatus på 0-2 og middels eller dårlig risiko for cytogenetiske avvik. Det primære endepunktet for studien var total overlevelse.

Azacitidin ble administrert med en subkutan dose på 75 mg/m^2/dag i 7 dager, etterfulgt av en hvileperiode på 21 dager (28-dagers behandlingssyklus) i median 6 sykluser (spredning: 1 til 28), pasienter fikk BSC alene i median 3 sykluser (spredning: 1 til 20), pasienter fikk lavdose cytarabin i median 4 sykluser (spredning 1 til 25) og pasienter fikk standard intensiv kjemoterapi i median 2 sykluser (spredning: 1 til 3, induksjonssyklus pluss 1 eller 2 konsolideringssykluser).

Individuelle parametre ved utgangspunktet var sammenlignbare i azacitidin- og CCR-gruppene. Median alder hos forsøkspersonene var 75,0 år (spredning: 64 til 91 år), 75,2 % var kaukasiere og 59,0 % var menn. Ved utgangspunktet ble 60,7 % klassifisert som AML uten ytterligere spesifisering, 32,4 % som AML med myelodysplasirelaterte forandringer, 4,1 % som behandlingsrelaterte myeloide neoplasmer og 2,9 % som AML med tilbakevendende genetiske avvik i henhold til WHO-klassifiseringen.

I ITT-analysen av 488 pasienter (241 azacitidin og 247 CCR) var azacitidin-behandling assosiert med en median overlevelse på 10,4 måneder versus 6,5 måneder for de som mottok CCR-behandling, en forskjell på 3,8 måneder med en stratifisert log-rank p-verdi på 0,1009 (tosidig). Hasard-ratioen for denne behandlingseffekten var 0,85 (95 % KI: 0,69, 1,03). Verdiene for ett-årig overlevelse var 46,5 % hos pasienter som mottok azacitidin versus 34,3 % hos pasienter som mottok CCR.



Cox PH-modellen som var justert for forhåndsspesifiserte prognostiske faktorer ved baseline definerte en HR for azacitidin vs. CCR på 0,80 (95 % KI: 0,66, 0,99; p = 0,0355).

Selv om studien ikke hadde teststyrke til å påvise en statistisk signifikant forskjell ved sammenligning av gruppene med azacitidin og den forhåndsvalgte CCR-behandlingen, var også overlevelsen hos pasienter behandlet med azacitidin lengre sammenlignet med CCR-behandlingsalternativene BSC alene og lavdose cytarabin pluss BSC, og tilsvarende sammenlignet med standard intensiv kjemoterapi pluss BSC.

I alle forhåndsspesifiserte undergrupper av alder [< 75 år og ≥ 75 år], kjønn, rase, ECOG funksjonsstatus [0 eller 1 og 2], cytogenetisk risiko ved utgangspunktet [middels og dårlig], geografisk region, WHO-klassifisering av AML [inkludert AML med myelodysplasirelaterte forandringer], WBC-verdi ved utgangspunktet [$\leq 5 \times 10^9$/l og $> 5 \times 10^9$/l], margblaster ved utgangspunktet [≤ 50 % og > 50 %] og tidligere anamnese med MDS) var det en trend til OS-fordel i favør av azacitidin. I noen få forhåndsspesifiserte undergrupper nådde OS HR statistisk signifikans, inkludert pasienter med dårlig cytogenetisk risiko, pasienter med AML med myelodysplasirelaterte forandringer, pasienter < 75 år, kvinnelige pasienter og hvite pasienter.

Hematologisk og cytogenetisk respons ble evaluert av utprøver og av IRC med tilsvarende resultater. Samlet respons (komplett remisjon [CR] + komplett remisjon med ufullstendig blodverdirestitusjon [CRi]) som fastslått av IRC var 27,8 % i azacitidin-gruppen og 25,1 % i den kombinerte CCR-gruppen (p = 0,5384). Hos pasienter som oppnådde CR eller CRi var median varighet av remisjon 10,4 måneder (95 % KI: 7,2, 15,2) for forsøkspersonene som fikk azacitidin og 12,3 måneder (95 % KI: 9,0, 17,0) for forsøkspersonene som fikk CCR. En overlevelsesfordel ble også demonstrert for azacitidin sammenlignet med CCR hos pasienter som ikke hadde oppnådd en komplett respons.

Azacitidin-behandling bedret perifere blodverdier og førte til et redusert behov for RBC- og blodplatetransfusjon. En pasient ble ansett å være RBC- eller blodplatetransfusjonsavhengig ved utgangspunktet, dersom vedkommende fikk én eller flere RBC- eller blodplatetransfusjoner de siste 56 dagene (8 ukene) under eller før randomisering. En pasient ble ansett å være RBC- eller blodplatetransfusjonsuavhengig i behandlingsperioden, dersom vedkommende ikke fikk noen RBC- eller blodplatetransfusjoner i løpet av en sammenhengende periode på 56 dager i rapporteringsperioden.

Av pasientene i azacitidin-gruppen som var RBC-transfusjonsavhengige ved utgangspunktet, ble 38,5 % (95 % KI: 31,1, 46,2) RBC-transfusjonsuavhengige i behandlingsperioden, sammenlignet med 27,6 % (95 % KI: 20,9, 35,1) av pasientene i de kombinerte CCR-gruppene. Hos pasienter som var RBC-transfusjonsavhengige ved utgangspunktet og som ble transfusjonsuavhengige under behandlingen, var median varighet av RBC-transfusjonsuavhengighet 13,9 måneder i azacitidin-gruppen mens dette ikke ble oppnådd i CCR-gruppen.

Av pasientene i azacitidin-gruppen som var blodplatetransfusjonsavhengige ved utgangspunktet, ble 40,6 % (95 % KI: 30,9, 50,8) blodplatetransfusjonsuavhengige i behandlingsperioden, sammenlignet med 29,3 % (95 % KI: 19,7, 40,4) av pasientene i de kombinerte CCR-gruppene. Hos pasienter som var blodplatetransfusjonsavhengige ved utgangspunktet og som ble transfusjonsuavhengige under behandlingen, var median varighet av blodplatetransfusjonsuavhengighet 10,8 måneder i azacitidin-gruppen og 19,2 måneder i CCR-gruppen.

Helserelatert livskvalitet (HRQoL) ble evaluert ved hjelp av livskvalitetsspørreskjemaet EORTC QLQ-C30 (fra the European Organization for Research and Treatment of Cancer). HRQoL-data kunne analyseres for en undergruppe av den totale studiepopulasjonen. Selv om analysen har begrensninger, indikerer tilgjengelige data at pasientene ikke får noen vesentlig forverring av livskvaliteten under behandling med azacitidin.

Pediatrisk populasjon
Studie AZA-JMML-001 var en fase 2 internasjonal, multisenter, åpen studie for å evaluere farmakokinetikken, farmakodynamikken, sikkerheten og aktiviteten til azacitidin før HSCT hos pediatriske pasienter med nylig diagnostisert fremskreden MDS eller JMML. Det primære formålet med den kliniske studien var å evaluere virkningen av azacitidin på responsrate ved syklus 3, dag 28.

Pasienter (MDS, n = 10; JMML, n = 18, i alderen 3 måneder til 15 år; 71 % menn) ble behandlet med azacitidin 75 mg/m^2 intravenøst, på dag 1 til 7 av en 28-dagers syklus, med minimum 3 sykluser og maksimum 6 sykluser.

Registrering i MDS-studiearmen ble stoppet etter 10 MDS-pasienter på grunn av manglende effekt: ingen bekreftede responser ble registrert hos de 10 pasientene.

I JMML-studiearmen ble 18 pasienter (13 PTPN11, 3 NRAS, 1 KRAS somatiske mutasjoner og 1 klinisk diagnose av nevrofibromatose type 1 [NF-1]) inkludert. 16 pasienter fullførte 3 sykluser med behandling og 5 av dem fullførte 6 sykluser. Til sammen 11 JMML-pasienter hadde en klinisk respons ved syklus 3, dag 28, av disse 11 pasientene hadde 9 (50 %) pasienter en bekreftet klinisk respons (3 pasienter med eCR og 6 pasienter med cPR). Blant kohorten av JMML-pasienter behandlet med azacitidin hadde 7 (43,8 %) pasienter en vedvarende blodplaterespons (antall $\geq$ 100 x 10^9/l) og 7 (43,8 %) pasienter krevde transfusjon ved HSCT. 17 av 18 pasienter fortsatte til HSCT.

På grunn av studiens design (lite antall pasienter og forskjellige bakenforliggende faktorer), kan det ikke konkluderes fra denne kliniske studien om azacitidin før HSCT forbedrer overlevelsesresultatet hos JMML-pasienter.

Studie AZA-AML 004 var en fase 2 , multisenter, åpen studie for å evaluere sikkerheten, farmakodynamikken og effekten til azacitidin sammenlignet med ingen kreftbehandling hos barn og ungdommer med AML ved molekylært tilbakefall etter CR1.

Sju pasienter (gjennomsnittlig alder 6,7 år [spredning: 2 til 12 år]: 71,4 % gutter) ble behandlet med intravenøs azacitidin 100 mg/m^2 , daglig på dagene 1 til 7 av hver 28-dagers syklus i maksimalt 3 sykluser.

Fem pasienter hadde minimal restsykdom (MRD) på dag 84 der 4 pasienter fikk enten molekylær stabilisering (n = 3) eller molekylær forbedring (n = 1) og 1 pasient fikk klinisk tilbakefall. Seks av 7

pasienter (90 % [95 % KI = 0,4, 1,0] behandlet med azacitidin gjennomgikk hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT).

Grunnet det lave pasientantallet kan ikke effekten til azacitidin ved pediatrisk AML fastslås.

Se pkt. 4.8 for sikkerhetsinformasjon.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Etter subkutan administrering av en enkeltdose på 75 mg/m^2, ble azacitidin hurtig absorbert med maksimale plasmakonsentrasjoner på 750 ± 403 ng/ml som inntraff 0,5 timer etter dosering (første prøvetakingstidspunktet). Den absolutte biotilgjengeligheten av azacitidin etter subkutan administrering i forhold til intravenøs administrering (enkeltdoser på 75 mg/m^2) var omtrent 89% basert på AUC.

Arealet under kurven og maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) etter subkutan admiminstrering av azacitidin var omtrent proporsjonale i doseområdet 25 til 100 mg/m^2.

Distribusjon
Etter intravenøs administrering var gjennomsnittlig distribusjonsvolum 76 ± 26 l og systemisk clearance 147 ± 47 l/t.

Biotransformasjon
Basert på *in vitro*-data ser det ikke ut til at metabolismen til azacitidin medieres av cytokrom P450 isoenzymer (CYPs), UDP-glukuronosyltransferaser (UTGs), sulfotransferaser (SULTs) og glutation transferaser (GSTs).

Azacitidin gjennomgår spontan hydrolyse og deaminering mediert av cytidindeaminase. I humane lever-S9-fraksjoner var dannelsen av metabolitter uavhengig av NADPH, noe som antyder at azacitidins metabolisme ikke ble mediert av cytokrom P450-isoenzymer. En *in vitro*-studie av azacitidin med dyrkede humane hepatocytter indikerer at azacitidin ved konsentrasjoner på 1,0 mikroM til 100 mikroM (dvs. opp til ca. 30 ganger høyere enn klinisk oppnåelige konsentrasjoner) ikke induserer CYP 1A2, 2C19, eller 3A4 eller 3A5. I studier for å fastslå hemming av en rekke P450-isoenzymer (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4) ga azacitidin inntil 100 mikroM ingen hemming. Derfor er CYP-enzyminduksjon eller -hemming av azacitidin ved klinisk oppnåelige plasmakonsentrasjoner usannsynlig.

Eliminasjon
Azacitidin elimineres hurtig fra plasma med en gjennomsnittlig halveringstid ($t_{½}$) etter subkutan administrering på 41 ± 8 minutter. Ingen akkumulering oppstår etter subkutan administrering av 75 mg/m^2 azacitidin én gang daglig i 7 dager. Azacitidin og/eller dens metabolitter skilles hovedsaklig ut gjennom urinen. Etter intravenøs og subkutan administrering av ^{14}C-azacitidin ble henholdsvis 85 og 50 % av den administrerte radioaktiviteten gjenfunnet i urin, mens < 1 % ble gjenfunnet i avføring.

Spesielle populasjoner
Effektene av nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2), kjønn, alder eller rase på farmakokinetikken til azacitidin har ikke blitt formelt studert.

Pediatrisk populasjon
I studie AZA-JMML-001 ble farmakokinetisk analyse bestemt fra 10 MDS og 18 JMML pediatriske pasienter på dag 7 av syklus 1 (se pkt. 5.1). Gjennomsnittsalderen (område) for MDS-pasienter var 13,3 (1,9-15) år og for JMML-pasienter 2,1 (0,2-6,9) år.

Etter intravenøs administrasjon av en 75 mg/m^2 dose, nådde azacitidin raskt C_{max} innen 0,083 timer i både MDS- og JMML-populasjonen. Det geometriske gjennomsnittet C_{max} var 1797,5 og 1066,3

ng/ml, og det geometriske gjennomsnittet AUC_{0-oo} var 606,9 og 240,2 ng t/ml, for henholdsvis MDS- og JMML-pasienter. Det geometriske gjennomsnittsvolumet av distribusjon hos MDS- og JMML-pasienter var henholdsvis 103,9 og 61,1 l. Det ser ut som at den totale plasmaeksponeringen til azacitidin var høyere hos MDS-pasienter, mens moderat til høy mellom-pasient-variasjon ble merket for både AUC og C_{max}.

Det geometriske gjennomsnittet $t_{½}$ var 0,4 og 0,3 timer og geometriske gjennomsnittsclearance var 166,4 og 148,3 l/t for henholdsvis MDS og JMML.

Farmakokinetiske data fra studie AZA-JMML-001 ble samlet sammen og sammenlignet med farmakokinetiske data fra 6 voksne pasienter med MDS som fikk administrert 75 mg/m^2 azacitidin intravenøst i studie AZA-2002-BA-002. Gjennomsnittlig C_{max} og AUC_{0-t} av azacitidin var lignende mellom voksne pasienter og pediatriske pasienter etter intravenøs administrasjon (henholdsvis 2750 ng/ml versus 2841 ng/ml og 1025 ng t/ml versus 882,1 ng t/ml.

I studie AZA-AML-004 ble farmakokinetisk analyse bestemt hos 6 av de 7 pediatriske pasientene, som hadde minst én målbar postdose farmakokinetisk konsentrasjon (se pkt. 5.1). Gjennomsnittsalderen (spredning) for AML-pasientene var 6,7 (2-12) år.

Etter flere doser av 100 mg/m 2 var det geometriske gjennomsnittet for Cmax og AUC0-tau på syklus 1 dag 7, henholdsvis 1557 ng/ml og 899,6 ng·t/ml, med stor variasjon mellom testpersonene (CV % av henholdsvis 201,6 % og 87,8 %) observert. Azacitidin nådde raskt Cmax, med en gjennomsnittstid på 0,090 timer postintravenøs administrasjon og sank med et geometrisk gjennomsnitt $t_{1/2}$ på 0,380 timer. Det gemometriske gjennomsnittet for clearance og distribusjonsvolum var henholdsvis 127,2 l/t og 70,2 l.

Farmakokinetisk (azacitidin) eksponering observert hos barn med AML ved molekylært tilbakefall etter CR1 var sammenlignbar med eksponering fra samlede data hos 10 barn med MDS og 18 barn med JMML, og var også sammenlignbar med eksponering for azacitidin hos voksne med MDS.

Nedsatt nyrefunksjon
Nedsatt nyrefunksjon har ingen stor påvirkning på farmakokinetisk eksponering for azacitidin etter enkle og gjentatte subkutane administreringer. Etter subkutan administrering av en enkeltdose på 75 mg/m^2 var gjennomsnittlige eksponeringsverdier (AUC og C_{max}) hos individer med lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon økt med henholdsvis 11–21 %, 15–27 % og 41–66 %, sammenlignet med individer med normal nyrefunksjon. Eksponeringen var imidlertid i samme generelle eksponeringsområde som hos individer med normal nyrefunksjon. Azacitidin kan administreres til pasienter med nedsatt nyrefunksjon uten justering av startdosen, gitt at disse pasientene overvåkes for toksisitet ettersom azacitidin og/eller dens metabolitter hovedsaklig skilles ut via nyrene.

Farmakogenomikk
Effekten av kjent cytidindeaminase-polymorfisme på azacitidins metabolisme har ikke blitt formelt undersøkt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Azacitidin induserer både genmutasjoner og kromosomavvik i cellesystemer *in vitro* hos både bakterier og pattedyr. Den potensielle karsinogeniteten av azacitidin ble evaluert i mus og rotter. Azacitidin induserte svulster i det hematopoetiske systemet hos hunnmus når det ble administrert intraperitonealt 3 ganger per uke i 52 uker. En økt forekomst av svulster i det lymforetikulære systemet, lunger, brystkjertler og hud ble sett hos mus behandlet med azacitidin administrert intraperitonealt i 50 uker. En tumorgenisitetsstudie på rotter avslørte en økt forekomst av testikkelsvulster.

Tidlige embryotoksisitetsstudier på mus avslørte en frekvens på 44 % for intrauterin embryonal død (økt resorpsjon) etter én enkelt intraperitoneal (ip) injeksjon med azacitidin under organogenesen. Utviklingsabnormiteter i hjernen har vært sett hos mus som ble gitt azacitidin ved eller før lukking av

den harde gane. Hos rotter forårsaket azacitidin ingen bivirkninger når det ble gitt før implantasjon, men det var helt klart embrytoksisk når det ble gitt under organogenesen. Føtale abnormiteter under organogenesen hos rotter inkluderte: CNS-anomaliteter (eksencefali/encefalocele), anomaliteter i lemmene (mikromelia, klumpfot, syndaktyli, oligodaktyli) og andre (mikroftalmi, mikrognati, gastroschise, ødemer og abnormiteter i ribben).

Administrering av azacitidin til hannmus før parring med ubehandlede hunnmus førte til nedsatt fertilitet og tap av avkom under påfølgende embryonisk og postnatal utvikling. Behandling av hannrotter førte til nedsatt testikkel- og bitestikkelvekt, nedsatt spermantall, nedsatt drektighetsfrekvens, en økning i unormale fostre og økt antall tap av fostre hos parrede hunner (se pkt. 4.6).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Mannitol (E421)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass, pulver: 2 år

Etter rekonstitusjon:
Når Azacitidine STADA rekonstitueres med vann til injeksjonsvæsker som ikke er avkjølt, er kjemisk og fysisk stabilitet for det rekonstituerte legemidlet i bruk vist i 45 minutter ved 25 °C og i 8 timer ved 2 °C - 8 °C.

Holdbarhet av rekonstituert legemiddel kan forlenges ved rekonstituering med avkjølt (2 °C - 8 °C) vann til injeksjonsvæsker. Når Azacitidine STADA rekonstitueres med avkjølt (2 °C - 8 °C) vann til injeksjonsvæsker, er kjemisk og fysisk stabilitet for det rekonstituerte legemidlet i bruk vist i 22 timer ved 2 °C - 8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør det rekonstituerte produktet anvendes umiddelbart. Hvis det ikke anvendes umiddelbart, er oppbevaringstider og oppbevaringsforhold etter rekonstitusjon og frem til anvendelse brukerens ansvar, og må ikke overstige 8 timer ved 2 °C - 8 °C ved rekonstituering med vann til injeksjonsvæsker som ikke er avkjølt, eller ikke overstige 22 timer ved rekonstituering med avkjølt (2 °C - 8 °C) vann til injeksjonsvæsker.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Uåpnede hetteglass
Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Rekonstituert suspensjon
Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Fargeløst glass type I hetteglass forseglet med grå bromobutylgummipropp og aluminiumsforsegling med grønn knapp i polypropylen, inneholdende 100 mg azacitidin.
Pakningsstørrelse: 1 hetteglass

Hvert hetteglass er pakket i en gjennomsiktig PC-beholder med forseglet PP flip-off hette.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Personell som er gravide skal ikke håndtere dette legemidlet.

Anbefalinger for sikker håndtering
Azacitidine STADA er et cytotoksisk legemiddel, og som med andre potensielt toksiske forbindelser bør forsiktighet utvises ved håndtering og tilberedning av azacitidinsuspensjoner. Prosedyrer for riktig håndtering og destruksjon av legemidler mot kreft bør brukes.

Dersom rekonstituert azacitidin kommer i kontakt med huden må det umiddelbart og grundig vaskes med såpe og vann. Dersom det kommer i kontakt med slimhinner, skylles grundig med vann.

Rekonstitusjonsprosedyre
Azacitidine STADA skal rekonstitueres med vann til injeksjonsvæsker. Holdbarhet av rekonstituert legemiddel kan forlenges ved rekonstituering med avkjølt (2 °C - 8 °C) vann til injeksjonsvæsker. Detaljer om oppbevaring av rekonstituert legemiddel finnes nedenfor.

Følgende utstyr skal brukes:
Hetteglass med azacitidin; hetteglass med vann til injeksjonsvæske; ikke-sterile kirurgiske hansker; alkoholkompresser; 5 ml injeksjonssprøyte(r) med kanyle(r).
4 ml vann til injeksjonsvæske skal trekkes inn i sprøyten og det må sørges for at all gjenværende luft fjernes fra sprøyten.

Kanylen på sprøyten som inneholder 4 ml vann til injeksjonsvæske skal stikkes gjennom gummitoppen på hetteglasset med azacitidin, og vannet til injeksjonsvæsken injiseres inn i hetteglasset.

Etter fjerning av sprøyten og kanylen skal hetteglasset ristes kraftig til en homogen uklar suspensjon er oppnådd. Etter rekonstitusjon vil hver ml med suspensjon inneholde 25 mg azacitidin (100 mg/4 ml). Det rekonstituerte produktet er en homogen, uklar suspensjon uten agglomerater. Suspensjonen bør kasseres hvis den inneholder store partikler eller agglomerater. Suspensjonen må ikke filtreres etter rekonstitusjon fordi dette kan fjerne virkestoffet. Det må tas hensyn til at det finnes filtre i noen adaptere, kanyler og lukkede systemer, og slike systemer skal derfor ikke brukes til administrasjon av legemidlet etter rekonstitusjon.

Gummitoppen skal rengjøres og en ny sprøyte med påsatt kanyle stikkes inn i hetteglasset. Hetteglasset skal så vendes opp ned, og det må sørges for at kanyletuppen er nedenfor væskenivået. Stempelet skal så trekkes tilbake for å trekke ut passende dose legemiddel, sørg for å fjerne all luft som befinner seg inne i sprøyten. Sprøyten med kanylen skal så fjernes fra hetteglasset og kanylen kastes.

En ny subkutan kanyle (25 gauge anbefales) skal så festes til sprøyten. Det bør ikke presses suspensjon ut av kanylen før injisering, dette for å redusere forekomsten av reaksjoner på injeksjonsstedet.

Hvis det er behov for mer enn 1 hetteglass, skal alle ovennevnte steg for tilberedning av suspensjonen gjentas. For doser som krever mer enn 1 hetteglass, bør dosen fordeles likt, f.eks. 150 mg dose = 6 ml, 2 sprøyter med 3 ml i hver sprøyte. På grunn av retensjon i hetteglasset og kanylen er det kanskje ikke mulig å trekke all suspensjonen ut av hetteglasset.

Innholdet i doseringssprøyten må resuspenderes umiddelbart før administrering. Man bør la sprøyten med rekonstituert suspensjon oppnå en temperatur på 20 °C - 25 °C ved å ta den ut av kjøleskapet opp til 30 minutter før administrering. Hvis det har gått mer enn 30 minutter bør suspensjonen kasseres på passende måte og en ny dose tilberedes. For å resuspendere, rull sprøyten kraftig mellom håndflatene

til en homogen, uklar suspensjon oppnås. Suspensjonen bør kasseres hvis den inneholder store partikler eller agglomerater.

Kalkulering av individuell dose
Den totale dosen i henhold til kroppsoverflaten (Body Surface Area, BSA) kan kalkuleres på følgende måte:
Total dose (mg) = dose (mg/m^2) x BSA (m^2)

Følgende tabell er gitt kun som et eksempel på hvordan man kalkulerer individuelle azacitidindoser basert på en gjennomsnittlig BSA-verdi på 1,8 m^2.

Dose mg/m^2 ***(% av anbefalt startdose)***	**Total dose basert på en BSA-verdi på 1,8 m^2**	**Antall hetteglass som kreves**	**Totalt volum rekonstituert suspensjon nødvendig**
75 mg/m^2 (100 %)	135 mg	2 vials	5,4 ml
37.5 mg/m^2 (50 %)	67,5 mg	1 vial	2,7 ml
25 mg/m^2 (33 %)	45 mg	1 vial	1,8 ml

Administrasjonsmåte
Rekonstituert Azacitidine STADA bør injiseres subkutant i overarmen, låret eller buken, (sett inn kanylen i 45-90° vinkel) med en kanyle i størrelse 25 gauge.
Doser større enn 4 ml bør injiseres på to forskjellige steder.
Injeksjonsstedene skal gå på omgang. Nye injeksjoner bør gis minst 2,5 cm fra forrige sted og aldri inn i områder som er ømme, har blåmerker, er røde eller har hardnet.
Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

STADA Arzneimittel AG
Stadastraße 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

19-12676

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 08. april 2020
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

13.02.2024