

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Azacitidine Tillomed 25 mg/ml pulver till injektionsvätska, suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 100 mg azacitidin. Efter beredning innehåller varje ml av suspensionen 25 mg azacitidin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektionsvätska, suspension.

Vit frystorkad kaka eller pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1. Terapeutiska indikationer

Azacitidine Tillomed är indicerat för behandling av vuxna patienter, som ej är lämpliga för hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT), med:

- myelodysplastiskt syndrom (MDS) klassificerat som intermediär-2-risk eller högrisk enligt IPSS (International Prognostic Scoring System),
- kronisk myelomonocyttär leukemi (CMML) med 10–29 % benmärgsblaster utan myeloproliferativ sjukdom,
- akut myeloid leukemi (AML) med 20–30 % benmärgsblaster och multilinjär dysplasi, enligt Världshälsoorganisationens (WHO) klassificering,
- AML med > 30 % benmärgsblaster enligt WHO:s klassificering.

4.2. Dosering och administreringsätt

Behandling med azacitidin skall initieras och övervakas under överinseende av läkare med erfarenhet av användningen av kemoterapeutiska medel. Patienter skall förmedicineras med antiemetika för illamående och kräkning.

Dosering

För alla patienter, oavsett hematologiska laboratorievärden vid baseline, är den rekommenderade startdosen i den första behandlingscykeln 75 mg/m² kroppsytta, injicerad subkutant dagligen i 7 dagar följt av en viloperiod om 21 dagar (28-dagars behandlingscykel).

Det rekommenderas att patienter behandlas i minst 6 cykler. Behandling skall pågå så länge som patienten har nytta av den eller fram till sjukdomsprogression.

Patienter skall övervakas med avseende på hematologiskt svar/toxicitet och njurtoxiciteter (se avsnitt 4.4); det kan bli nödvändigt att skjuta upp påbörjandet av nästa cykel eller minska dosen enligt beskrivning nedan.

Azacitidine Tillomed 25 mg/ml pulver till injektionsvätska, suspension ska inte användas omväxlande med oralt azacitidin. Dosering- och schemarekommendationer för oralt azacitidin

skiljer sig från injicerbart azacitidin på grund av skillnader i exponering. Det rekommenderas att hälso- och sjukvårdspersonal verifierar läkemedlets namn, dos samt administreringsväg.

Laboratorievärden

Leverfunktionsvärden, serumkreatinin och serumbikarbonat skall bestämmas innan behandling sätts in och före varje behandlingscykel. Fullständig blodkroppsräkning skall göras innan behandling inleds och efter behov, men åtminstone före varje behandlingscykel för att övervaka svar och toxicitet.

Dosjustering på grund av hematologisk toxicitet

Hematologisk toxicitet föreligger när det lägsta värdet under en viss cykel (nadir) för trombocyttallet sjunker $\leq 50,0 \times 10^9/l$ och/eller nadir för det absoluta neutrofilalet (absolute neutrophil count, ANC) sjunker $\leq 1 \times 10^9/l$.

Återhämtning definieras som en ökning av den/de cellinje(r) för vilka hematologisk toxicitet observerades till nadirvärdet plus minst hälften av skillnaden mellan nadir och baselinevärdet (dvs. återhämtning av blodkroppsvärden $\geq$ nadirvärdet + $(0,5 \times [\text{baselinevärdet} - \text{nadirvärdet}])$).

Patienter utan sänkta blodkroppsvärden vid baseline (dvs. vita blodkroppar (White Blood Cells, WBC) $\geq 3,0 \times 10^9/l$ och ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ och trombocyter $\geq 75,0 \times 10^9/l$) före den första behandlingen

Om hematologisk toxicitet observeras efter behandling med azacitidin skall nästa behandlingscykel med azacitidin skjutas upp tills dess att trombocyttallet och ANC har återhämtat sig. Om återhämtning uppnås inom 14 dagar behövs ingen dosjustering. Om återhämtning inte har uppnåtts inom 14 dagar, skall dosen sänkas enligt följande tabell. Efter dosändring skall cykelns duration återgå till 28 dagar.

Cykel, nadirvärde		% dos under nästa cykel, om återhämtning* inte uppnås inom 14 dagar
ANC ($\times 10^9/l$)	Trombocyter ($\times 10^9/l$)	
$\leq 1,0$	$\leq 50,0$	50 %
$> 1,0$	$> 50,0$	100 %

*Återhämtning = värde $\geq$ nadirvärdet + $(0,5 \times [\text{baselinevärdet} - \text{nadirvärdet}])$

Patienter med sänkta blodkroppsvärden vid baseline (dvs. White Blood Cells, WBC $< 3,0 \times 10^9/l$ eller ANC $< 1,5 \times 10^9/l$ eller trombocyter $< 75,0 \times 10^9/l$) före den första behandlingen
Nästa cykel skall inte skjutas upp och ingen dosjustering görs om sänkningen av WBC eller ANC eller trombocyttallet efter behandling med azacitidin, jämfört med värdena före behandling, är ≤ 50 %, eller större än 50 % men med en förbättring av differentieringen i någon cellinje.

Om sänkningen av WBC eller ANC eller trombocyter är större än 50 % av värdet före behandling utan någon förbättring av differentieringen i någon cellinje, skall nästa behandlingscykel med azacitidin skjutas upp tills dess att trombocyttallet och ANC har återhämtat sig. Om återhämtning uppnås inom 14 dagar behövs ingen dosjustering. Om återhämtning inte har uppnåtts inom 14 dagar, skall benmärgens cellularitet bestämmas. Om benmärgens cellularitet är > 50 %, skall ingen dosjustering göras. Om benmärgens cellularitet är ≤ 50 %, skall behandlingen skjutas upp och dosen sänkas enligt följande tabell:

Benmärgens cellularitet	% dos under nästa cykel, om återhämtning inte uppnås inom 14 dagar	
	Återhämtning* ≤ 21 dagar	Återhämtning* > 21 dagar

15-50 %	100 %	50 %
<15 %	100 %	33 %

*Återhämtning = värde $\geq$ nadirvärdet + (0,5 x [baselinevärdet – nadirvärdet])

Efter dosändring skall cykelns duration återgå till 28 dagar.

Särskilda populationer

Äldre patienter

Inga särskilda dosjusteringar rekommenderas för äldre. Eftersom det är troligare att äldre patienter har nedsatt njurfunktion, kan det vara bra att kontrollera njurfunktionen.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Azacididin kan administreras till patienter med nedsatt njurfunktion utan initial dosjustering (se avsnitt 5.2). Om serumbikarbonat utan förklaring sjunker till under 20 mmol/l, skall dosen sänkas med 50 % vid nästa cykel. Om serumkreatinin eller blodureakväve (BUN) utan förklaring stiger till ≥ 2 gånger högre än baselinevärdet och högre än den övre normalgränsen (ULN), skall nästa cykel skjutas upp till dess att värdena har återgått till det normala, eller baselinevärdet, och dosen skall sänkas med 50 % vid nästa behandlingscykel (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Inga formella studier har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4). Patienter med gravt nedsatt leverfunktion skall övervakas noga med avseende på biverkningar. Inga särskilda ändringar av startdosen rekommenderas för patienter med nedsatt leverfunktion före behandlingsstart; efterföljande dosändringar skall baseras på hematologiska laboratorievärden. Azacididin är kontraindicerat hos patienter med framskridna maligna levertumörer (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för azacididin för barn i åldern 0–17 år har ännu inte fastställts. För närvarande tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

Berett azacididin skall injiceras subkutant i överarmen, låret eller buken. Injektionsstället skall roteras. Nya injektioner skall ges minst 2,5 cm från det tidigare injektionsstället och aldrig i områden där stället ömmer eller där blåmärken, rodnad eller förhårdnad föreligger.

Suspensionen skall inte filtreras efter beredning. Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3. Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Framsakridna maligna levertumörer (se avsnitt 4.4).

Amning (se avsnitt 4.6)

4.4. Varningar och försiktighet

Hematologisk toxicitet

Behandling med azacitidin är förenad med anemi, neutropeni och trombocytopeni, särskilt under de första två cyklerna (se avsnitt 4.8). Fullständig blodkroppsräkning skall göras efter behov, men åtminstone före varje behandlingscykel för att övervaka svar och toxicitet. Efter administrering av den rekommenderade dosen i den första cykeln skall dosen för efterföljande cykler sänkas eller administreringen skjutas upp baserat på nadirvärden och hematologiskt svar (se avsnitt 4.2). Patienterna skall uppmanas att omedelbart rapportera feberepisoder. Patienter och läkare uppmanas också att vara observanta på tecken och symtom på blödning.

Nedsatt leverfunktion

Inga formella studier har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion. Progredierande leverkoma och död har rapporterats under behandling med azacitidin hos patienter med omfattande tumörbörda på grund av metastaserande sjukdom, i synnerhet hos patienter med baselinealbumin i serum < 30 g/l. Azacitidin är kontraindicerat hos patienter med framskridna maligna levertumörer (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion

Njurabnormiteter, från förhöjt serumkreatinin till njursvikt och död, har rapporterats hos patienter som behandlats med intravenöst azacitidin i kombination med andra kemoterapeutiska medel. Hos 5 försökspersoner med kronisk myeloisk leukemi (KML) som behandlades med azacitidin och etoposid utvecklades dessutom renal tubulär acidosis, definierad som en sänkning av serum bikarbonat till < 20 mmol/L med alkalisk urin och hypokalemi (serumkalium < 3 mmol/L). Om serum bikarbonat sjunker utan förklaring (< 20 mmol/L) eller om serumkreatinin eller BUN stiger, skall dosen sänkas eller administreringen skjutas upp (se avsnitt 4.2).

Patienter skall uppmanas att omedelbart rapportera oliguri och anuri till läkaren.

Även om inga kliniskt relevanta skillnader i biverkningsfrekvensen noterades mellan försökspersoner med normal njurfunktion jämfört med personer med njursvikt, ska patienter med njursvikt noga övervakas med avseende på toxicitet eftersom azacitidin och/eller dess metaboliter huvudsakligen utsöndras via njurarna (se avsnitt 4.2).

Laboratorievärden

Leverfunktionsvärden, serumkreatinin och serum bikarbonat skall bestämmas innan behandling sätts in och före varje behandlingscykel. Fullständig blodkroppsräkning skall göras innan behandling inleds och efter behov, men åtminstone före varje behandlingscykel för att övervaka svar och toxicitet, se även avsnitt 4.8.

Hjärt- och lungsjukdom

Patienter med grav kongestiv hjärtsvikt, kliniskt instabil hjärtsjukdom eller lungsjukdom i anamnesen uteslöts från de pivotala registreringsstudierna (AZA PH GL 2003 CL 001 och AZA-AML-001) och således har azacitidins säkerhet och effekt hos dessa patienter inte fastställts. Nya data från en klinisk prövning på patienter med känd anamnes på hjärt- eller lungsjukdom visade en signifikant ökad förekomst av hjärthändelser med azacitidin (se avsnitt 4.8). Det rekommenderas därför att försiktighet iakttas vid förskrivning av azacitidin till dessa patienter. Utvärdering av hjärta och lungor före och under behandlingen bör övervägas.

Nekrotiserande fasciit

Nekrotiserande fasciit, inklusive fatala fall, har rapporterats hos patienter som behandlats med azacitidin. Behandling med azacitidin ska avbrytas hos patienter som utvecklar nekrotiserande fasciit och lämplig behandling ska omedelbart påbörjas.

Tumörlyssyndrom

Patienter med risk för tumörlyssyndrom är de som har en hög tumörbörda före behandlingen. Dessa patienter ska övervakas noggrant och lämpliga försiktighetsåtgärder ska vidtas.

Differentieringssyndrom

Fall av differentieringssyndrom (även kallat retinoidsyrasyndrom) har rapporterats hos patienter som fått injicerbart azacitidin. Differentieringssyndrom kan ha dödlig utgång, och symtom och kliniska fynd inkluderar dyspné, lunginfiltrat, feber, utslag, lungödem, perifert ödem, snabb viktuppgång, pleurautgjutningar, perikardiella utgjutningar, hypotoni och nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.8). Behandling med kortikosteroider intravenöst i höga doser och hemodynamisk övervakning ska övervägas vid första symtom eller tecken som tyder på differentieringssyndrom. Tillfällig utsättning av injicerbart azacitidin ska övervägas tills symtomen har gått tillbaka och vid eventuell återinsättning ska försiktighet iakttas.

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Baserat på in vitro-data förefaller metabolismen av azacitidin inte medieras av cytokrom P450-isoenzymer (CYP:er), UDP-glukuronosyltransferaser (UGT:er), sulfotransferaser (SULT:er) eller glutathiontransferaser (GST:er); interaktioner relaterade till dessa metaboliserande enzymer in vivo anses därför osannolika.

Det är inte troligt att azacitidin har några kliniska signifikant hämmande eller inducerande effekter på cytokrom P450-enzymen (se avsnitt 5.2).

Inga formella kliniska interaktionsstudier med azacitidin har utförts.

4.6. Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Födelsekontroll hos män och kvinnor

Fertila kvinnor måste använda effektiv preventivmetod under och minst 6 månader efter behandling. Män ska uppmanas att inte avla barn under behandlingen och måste använda en effektiv preventivmetod under och minst 3 månader efter behandling.

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med azacitidin saknas. Studier på mus har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Baserat på resultat från djurstudier och verkningsmekanismen bör azacitidin inte användas under graviditet, särskilt inte under första trimestern, om det inte är klart nödvändigt. I varje enskilt fall ska nyttan med behandlingen vägas mot den möjliga risken för fostret.

Amning

Det är inte känt om azacitidin/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. På grund av potentiella allvarliga biverkningar hos det ammade barnet är amning kontraindicerad under behandling med azacitidin.

Fertilitet

Det finns inga data om azacitidins effekt på fertiliteten hos människa. Biverkningar av azacitidin på hanars fertilitet dokumenterats i djurförsök (se avsnitt 5.3). Manliga patienter ska uppmanas att före behandlingsstart söka rådgivning beträffande lagring av sperma.

4.7. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Azacitidin har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet har rapporterats vid användning av azacitidin. Därför rekommenderas försiktighet vid körning eller användning av maskiner.

4.8. Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Vuxen population med MDS, CMML och AML (20–30 % benmärgsblaster)

Biverkningar som anses vara möjligen eller troligen relaterade till administreringen av azacitidin har förekommit hos 97 % av patienterna.

De vanligaste allvarliga biverkningarna som observerades i den pivotala studien (AZA PH GL 2003 CL 001) inbegrep febril neutropeni (8,0 %) och anemi (2,3 %), som även rapporterades i understödjande studier (CALGB 9221 och CALGB 8921). Andra allvarliga biverkningar från dessa 3 studier inbegrep infektioner som neutropen sepsis (0,8 %) och pneumoni (2,5 %) (vissa med dödlig utgång), trombocytopeni (3,5 %), överkänslighetsreaktioner (0,25 %) och hemorragiska händelser (t. ex. cerebral blödning [0,5 %], gastrointestinal blödning [0,8 %] och intrakraniell blödning [0,5 %]).

De vanligast rapporterade biverkningarna vid azacitidinbehandling var hematologiska reaktioner (71,4 %) däribland trombocytopeni, neutropeni och leukopeni (vanligen grad 3–4), gastrointestinala händelser (60,6 %) däribland illamående, kräkning (vanligen grad 1–2) och reaktioner vid injektionsstället (77,1 %; vanligen grad 1–2).

Vuxen befolkning i åldern 65 år eller äldre med AML med > 30 % benmärgsblaster

De vanligaste allvarliga biverkningarna (≥ 10 %) observerades från AZA-AML-001 inom behandlingsarmen med azacitidin inbegrep febril neutropeni (25,0 %), pneumoni (20,3 %) och pyrexia (10,6 %). Andra mindre frekvent rapporterade allvarliga biverkningar i behandlingsarmen med azacitidin inbegrep sepsis (5,1 %), anemi (4,2 %), neutropen sepsis (3,0 %), urinvägsinfektion (3,0 %), trombocytopeni (2,5 %), neutropeni (2,1 %), cellulit (2,1 %), yrsel (2,1 %) och dyspné (2,1 %).

De vanligast rapporterade (≥ 30 %) biverkningarna vid behandling med azacitidin var gastrointestinala händelser, inklusive förstoppning (41,9 %), illamående (39,8 %) och diarré (36,9 %), (vanligen grad 1–2), allmänna symtom och symtom vid administreringsstället, inklusive pyrexia (37,7 %; vanligen grad 1–2) och hematologiska händelser, inklusive febril neutropeni (32,2 %) och neutropeni (30,1 %), (vanligen grad 3–4).

Lista över biverkningar i tabellform

Tabell 1 nedan innehåller biverkningar förenade med azacitidinbehandling, vilka har inhämtats från de huvudsakliga kliniska studierna i MDS och AML och vid uppföljning efter godkännande.

Frekvenser definieras som:

mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Inom varje frekvensgruppering presenteras biverkningar enligt minskande allvarlighetsgrad. Biverkningarna presenteras i tabellen nedan enligt den högsta frekvens som observerats i någon av de huvudsakliga kliniska studierna.

Tabell 1: Biverkningar som rapporterats hos patienter med MDS eller AML som behandlats med azacitidin (kliniska studier och uppföljning efter godkännande)

Organsystem klass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer	pneumoni* (inklusive bakteriell, viral och svamp), nasofaryngit	sepsis* (inklusive bakteriell, viral och svamp), neutropen sepsis*, luftvägsinfektion (omfattar övre infektion och bronkit), urinvägsinfektion, cellulit, divertikulit, oral svampinfektion, bihåleinflammation, faryngit, rinit, herpes simplex, hudinfektion			nekrotiserande fasciit*
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)					differentieringssyndrom*, a
Blodet och lymfsystemet	febril neutropeni*, neutropeni, leukopeni, trombocytopeni, anemi	pancytopeni*, benmärgs-svikt			
Immunsystemet			överkänslighetsreaktioner		
Metabolism och nutrition	anorexi, minskad aptit, hypokalemi	dehydrering		tumör-lys-syndrom	
Psykiska störningar	insomni	förvirringstillstånd, ångest			
Centrala och perifera nervsystemet	yrsel, huvudvärk	intrakraniell blödning*, synkope, sömnighet, letargi			
Ögon		ögonblödning, konjunktival blödning			
Hjärtat		perikardiell utgjutning	perikardit		

Organsystem klass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodkär		hypotoni*, hypertoni, ortostatisk hypotoni, hematoma			
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	dyspné, näsblod	lungutgjutning, dyspné vid ansträngning, faryngolaryngeal smärta		interstitiell lungsjukdom	
Magtarmkanalen	diarré, kräkningar, förstoppning, illamående, buksmärtor (omfattar övre buken och bukbesvär)	gastrointestinal blödning* (omfattar oral blödning), hemorrojdblödning, stomatit, gingival blödning, dyspepsi			
Lever och gallvägar			leversvikt*, progredierande leverkoma		
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad	petekier, klåda (även generell), utslag, ekkymos	purpura, alopeci, urtikaria, erytem, makulära utslag	akut febril neutrofil dermatos, pyoderma gangrenosum		Kutan vaskulit
Muskuloskeletala systemet och bindväv	artralgi, muskuloskeletal smärta (omfattar rygg, skelett och smärta i extremiteter)	muskelspasmer, myalgi			
Njurar och urinvägar		njursvikt*, hematuri, förhöjt serumkreatinin	renal tubulär acidosis		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringssättet	pyrexia*, trötthet, kraftlöshet, bröstsmärta, erytem vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället (opacificerad)	blåmärken, hematoma, förhårdnad, utslag, klåda, inflammation, missfärgning, knölar och blödning (vid injektionsstället), sjukdomskänsla, frossa, blödning från kateterstället		nekros vid injektionsstället	
Undersökningar	viktminskning				

* = fatal utgång har rapporterats i sällsynta fall

a= se avsnitt 4.4

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hematologiska biverkningar

De vanligast rapporterade hematologiska biverkningarna ($\geq 10\%$) i samband med azacitidinbehandling var anemi, trombocytopeni, neutropeni, febril neutropeni och leukopeni, som vanligen var av grad 3 eller 4. Risken är större att dessa händelser inträffar under de första 2 cyklerna, varefter de inträffar mindre ofta hos patienter med återställd hematologisk funktion. De flesta hematologiska biverkningarna hanterades med rutinkontroll med fullständig blodkroppsräkning och uppskjuten administrering av azacitidin under nästa cykel, profylaktiskt antibiotika och/eller stödbehandling med tillväxtfaktor (t.ex. G-CSF) för neutropeni och transfusioner för anemi eller trombocytopeni efter behov.

Infektioner

Myelosuppression kan leda till neutropeni och ökad infektionsrisk. Allvarliga biverkningar som sepsis, inklusive neutropen sepsis, och lunginflammation rapporterades hos patienter som fick azacitidin, vissa med dödlig utgång. Infektioner kan behandlas med infektionsläkemedel plus stödbehandling med tillväxtfaktor (t.ex. G-CSF) för neutropeni.

Blödningar

Blödning kan förekomma hos patienter som får azacitidin. Allvarliga biverkningar som gastrointestinal blödning och intrakraniell blödning har rapporterats. Patienter skall övervakas för tecken och symtom på blödning, i synnerhet de med preexisterande eller behandlingsrelaterad trombocytopeni.

Överkänslighet

Allvarliga överkänslighetsreaktioner har rapporterats hos patienter som får azacitidin. I händelse av en anafylaxiliknande reaktion skall behandlingen med azacitidin omedelbart avbrytas och lämplig symtomatisk behandling sättas in.

Biverkningar i hud och subkutan vävnad

Majoriteten av biverkningarna i hud och subkutan vävnad var associerade med injektionsstället. I de pivotala studierna ledde ingen av dessa biverkningar till att azacitidin sattes ut eller till att azacitidindosen sänktes. De flesta biverkningarna uppträdde under de första 2 cyklerna och tenderade att minska under efterföljande cykler. Biverkningar i subkutan vävnad, som utslag/inflammation/klåda vid injektionsstället, utslag, erytem och hudlesioner, kan kräva behandling med samtidiga läkemedel, som antihistaminer, kortikosteroider och icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID). Dessa kutana reaktioner måste särskiljas från mjukdelsinfektioner, som ibland förekommer vid injektionsstället. Mjukdelsinfektioner, inklusive cellulit och nekrotiserande fasciit som i sällsynta fall leder till döden, har rapporterats för azacitidin vid uppföljning efter godkännande. För klinisk hantering av infektiösa biverkningar, se avsnitt 4.8 Infektioner.

Biverkningar i magtarmkanalen

De vanligast rapporterade biverkningarna i magtarmkanalen i samband med azacitidinbehandling inbegrep förstoppning, diarré, illamående och kräkning. Dessa biverkningar behandlades symtomatiskt med antiemetika för illamående och kräkning; med antidiarroika mot diarré och med laxermedel och/eller avföringsuppmjukande medel för förstoppning.

Biverkningar i njurarna

Njurproblem från förhöjt serumkreatinin och hematuri till renal tubulär acidosis, njursvikt och dödsfall har rapporterats hos patienter som behandlats med azacitidin (se avsnitt 4.4).

Biverkningar i levern

Patienter med omfattande tumörbörda på grund av metastassjukdom har rapporterats drabbas av leversvikt, progredierande leverkoma och dödsfall under behandling med azacitidin (se avsnitt 4.4).

Hjärthändelser

Data från en klinisk prövning där rekrytering av patienter med känd anamnes på hjärt- eller lungsjukdom tilläts visade en statistiskt signifikant ökning av hjärthändelser hos patienter med nyligen diagnostiserad AML som behandlades med azacitidin (se avsnitt 4.4).

Äldre population

Det finns begränsat med säkerhetsinformation tillgänglig med azacitidin för patienter ≥ 85 år (med 14 [5,9 %] patienter ≥ 85 år i studien AZA-AML-001).

Pediatrik population

I studien AZA-JMML-001 behandlades 28 pediatrika patienter (ålder från 1 månad till yngre än 18 år) med azacitidin för MDS (n = 10) eller juvenil myelomonocytisk leukemi (JMML) (n = 18) (se avsnitt 5.1).

Alla 28 patienterna upplevde minst 1 biverkning och 17 (60,7%) upplevde minst en behandlingsrelaterad biverkning. De vanligaste rapporterade biverkningarna i den övergripande pediatrika populationen var pyrexia, hematologiska biverkningar inklusive anemi, trombocytopeni och febril neutropeni samt gastrointestinala biverkningar, inklusive förstoppning och kräkningar.

Tre (3) patienter upplevde en behandlingsutlöst biverkning som ledde till att läkemedlet sattes ut (pyrexia, sjukdomsprogression och buksmärta).

I studien AZA-AML-004 behandlades 7 pediatrika patienter (ålder från 2 till 12 år) med azacitidin för AML i molekyllärt återfall efter första kompletta remissionen [CR1] (se avsnitt 5.1).

Alla 7 patienterna upplevde minst en behandlingsrelaterad biverkning. De vanligaste rapporterade biverkningarna var neutropeni, illamående, leukopeni, trombocytopeni, diarré och ökat alanin-aminotransaminas (ALAT). Två patienter upplevde en behandlingsrelaterad händelse som ledde till att läkemedlet sattes ut (febril neutropeni, neutropeni).

Inga nya säkerhetssignaler identifierades hos det begränsade antalet pediatrika patienter som behandlades med azacitidin under den kliniska studien. Den övergripande säkerhetsprofilen överensstämde med den vuxna populationens.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Ett fall av överdosering rapporterades under kliniska prövningar. En patient upplevde diarré, illamående och kräkning efter att ha fått en intravenös enkeldos om ca 290 mg/m², nästan 4 gånger den rekommenderade startdosen.

I händelse av överdosering skall patienten övervakas med lämpliga blodkroppsräkningar, och skall ges understödjande behandling efter behov. Det finns ingen känd specifik antidot mot överdosering av azacitidin.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, pyrimidinanaloger; ATC-kod: L01BC07

Verkningsmekanism

Azacitidin anses utöva sina antineoplastiska effekter genom multipla mekanismer, däribland cytotoxicitet på abnorma hematopoetiska celler i benmärgen och hypometylering av DNA. Azacitidins cytotoxiska effekter kan vara resultatet av multipla mekanismer, däribland hämning av DNA-, RNA- och proteinsyntesen, inkorporering i RNA och DNA och aktivering av DNA-skadande vägar. Icke-prolifererande celler är relativt okänsliga för azacitidin. Inkorporering av azacitidin i DNA resulterar i inaktivering av DNA-metyltransferaser, vilket leder till hypometylering av DNA. DNA-hypometylering av avvikande metylerade gener som är involverade i normal cellcykelreglering, differentiering och dödsvägar kan resultera i återuttryck av gener och återställande av cancerhämmande funktioner i cancerceller. Den relativa betydelsen av DNA-hypometylering jämfört med cytotoxicitet eller azacitidins andra aktiviteter för kliniska resultat har inte fastställts.

Klinisk effekt och säkerhet

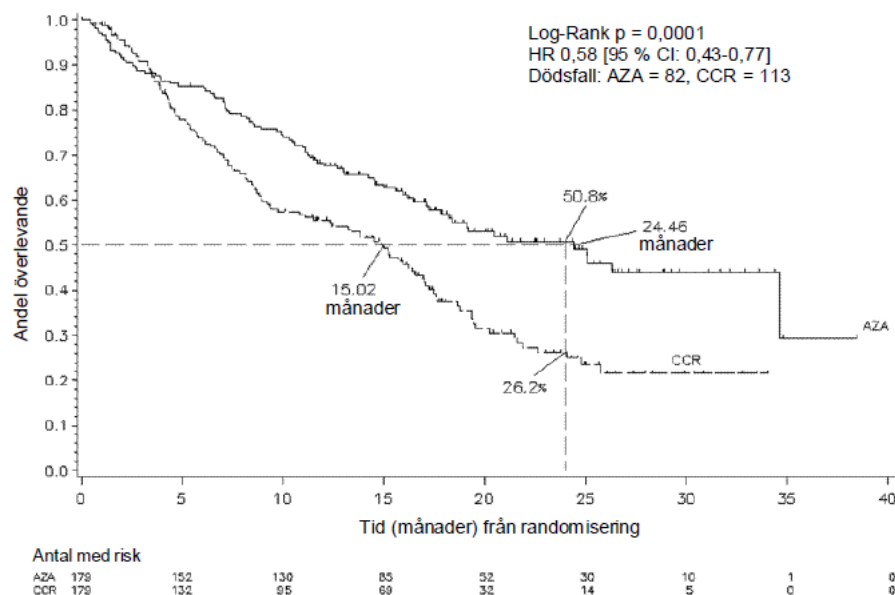
Vuxen population (MDS, CMML och AML [20–30 % benmärgsblaster])

Azacitidins effekt och säkerhet studerades i en internationell, kontrollerad, öppen, randomiserad jämförande fas 3-multicenterstudie med parallella grupper (AZA PH GL 2003 CL 001) på vuxna patienter med: MDS klassificerad som intermediär-2-risk eller högrisk enligt International Prognostic Scoring System (IPSS), refraktär anemi med överskott av blaster (RAEB), refraktär anemi med överskott av blaster i transformation (RAEB-T) och modifierad kronisk myelomonocytär leukemi (mCMML) enligt det fransk-amerikansk-brittiska (FAB) klassificeringssystemet. RAEB-T-patienter (21-30 % blaster) betraktas nu som patienter med AML enligt WHO:s nuvarande klassificeringssystem. Azacitidin plus bästa understödjande behandling (best supportive care, BSC) (n = 179) jämfördes med konventionella behandlingsregimer (conventional care regimens, CCR). CCR bestod av enbart BSC (n = 105), lågdos-cytarabin plus BSC (n = 49) eller induktionskemoterapi av standardtyp plus BSC (n = 25). Patienterna valdes av sina läkare i förväg ut till att få en av de tre CCR före randomiseringen. De patienter som inte randomiserades till azacitidin fick denna förvalda regim. I inklusionskriterierna ingick att patienterna måste ha en performance status på 0–2 enligt ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). Patienter med sekundärt MDS uteslöts från studien. Studiens primära effektmått var total överlevnad. Azacitidin gavs som en subkutan dos om 75 mg/m² dagligen i

dagar följt av en viloperiod om 21 dagar (28-dagars behandlingscykel) i ett medianantal cykler om 9 (intervall = 1–39) och ett genomsnittligt antal cykler om 10,2. I Intent to Treat-populationen (ITT) var medianålder 69 år (intervall 38–88 år).

ITT-analysen av 358 patienter (179 azacitidin och 179 CCR) var behandling med azacitidin associerad med en medianöverlevnad på 24,46 månader jämfört med 15,02 månader för dem som fick en behandling med CCR, en skillnad om 9,4 månader med ett stratifierat log-rank p-

värde på 0,0001. Hazard ratio för denna behandlingseffekt var 0,58 (95 % CI: 0,43; 0,77)). Tvåårsöverlevnaden var 50,8 % hos de patienter som fick azacitidin jämfört med 26,2 % hos de patienter som fick CCR ($p < 0,0001$).



NYCKEL: AZA = azacitidin; CCR = conventional care regimens; CI = konfidensintervall; HR = hazard ratio

Azacitidins överlevnadsnytta var konsekvent oavsett vilken CCR (enbart BSC, lågdos-cytarabin plus BSC eller induktionskemoterapi av standardtyp plus BSC) som användes i kontrollarmen.

Vid analys av IPSS cytogenetiska subgrupper observerades likartade fynd i alla grupper (bra, intermediär, bristfällig cytogenetik, inklusive monosomi 7) vad gäller medianvärdet för total överlevnad.

Vid analys av ålderssubgrupper observerades en ökning av medianvärdet för total överlevnad i alla grupper (< 65 år, ≥ 65 år och ≥ 75 år).

Behandling med azacitidin var förenad med en mediantid till död eller transformation till AML om 13,0 månader jämfört med 7,6 månader för dem som behandlades med CCR, en förbättring med 5,4 månader med ett stratifierat log-rank p -värde på 0,0025.

Behandling med azacitidin var också förenad med en minskning av cytopenier med tillhörande symtom. Behandling med azacitidin ledde till minskat behov av transfusioner av erytrocyter och trombocyter. Av de patienter i azacitidingruppen som var beroende av erytrocyttransfusioner vid baseline, blev 45,0 % oberoende av erytrocyttransfusioner under behandlingsperioden, jämfört med 11,4 % av patienterna i den samlade grupp som fick CCR (en statistiskt signifikant ($p < 0,0001$) skillnad om 33,6 % (95 % CI: 22,4; 44,6)). Hos patienter som var beroende av erytrocyttransfusioner vid baseline och som blev oberoende, var mediandurationen av oberoendet av erytrocyttransfusioner 13 månader i azacitidingruppen.

Behandlingssvaret bedömdes av prövaren eller av den oberoende granskningskommittén (Independent Review Committee, IRC). Det samlade behandlingssvaret (komplett svar + partiellt svar) var enligt prövarens bedömning 29 % i azacitidingruppen och 12 % i den samlade grupp som fick CCR ($p = 0,0001$). Enligt granskningskommitténs bedömning var det samlade behandlingssvaret (komplett svar + partiellt svar) i studien AZA PH GL 2003 CL

001 7 % (12/179) i azacitidingruppen jämfört med 1 % (2/179) i den samlade grupp som fick CCR ($p = 0,0113$). Skillnaden mellan granskningskommitténs och prövarens bedömningar av behandlingssvaret var en följd av International Working Group (IWG) kriterier, som kräver att perifera blodkroppsvärden skall förbättras och att förbättringarna skall kvarstå i minst 56 dagar. En överlevnadsnytta demonstrerades också hos patienter som inte hade uppnått ett fullständigt/partiellt svar efter azacitidinbehandling. Enligt granskningskommitténs bedömning uppnåddes hematologisk förbättring (större eller mindre) hos 49 % av patienterna som fick azacitidin jämfört med 29 % av de samlade patienterna som behandlades med CCR ($p < 0,0001$).

Hos patienter med en eller fler cytogenetiska abnormiteter vid baseline var procentandelen patienter med ett kraftigt cytogenetiskt svar likartad i azacitidingruppen och i grupperna som fick CCR. Svagare cytogenetiskt svar var statistiskt signifikant ($p = 0,0015$) högre i azacitidingruppen (34 %) jämfört med den samlade grupp som fick CCR (10 %).

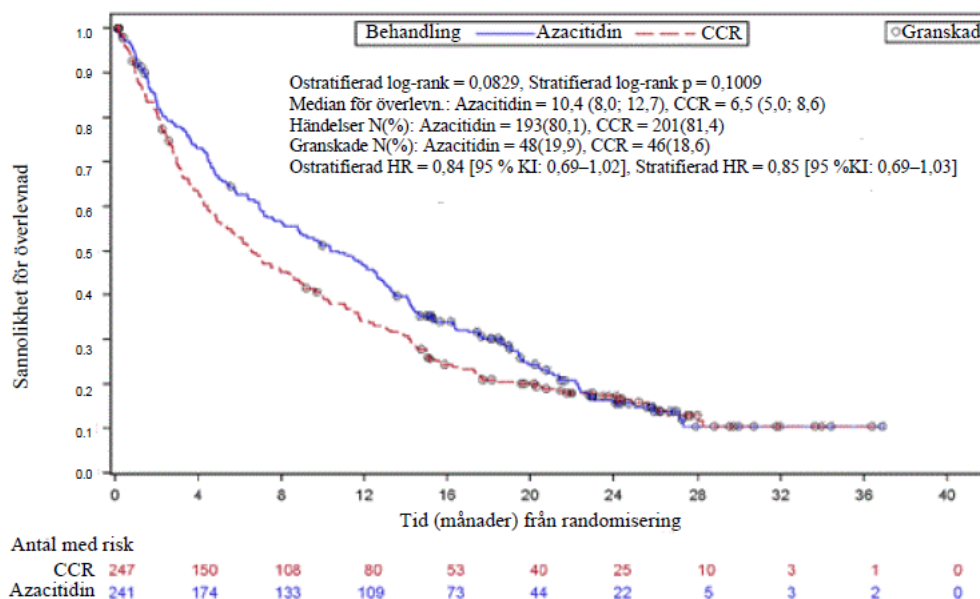
Vuxen befolkning i åldern 65 år eller äldre med AML med > 30 % benmärgsblaster
De resultat som presenteras nedan representerar den intent-to-treat-population som studerats i AZA-AML-001 (se avsnitt 4.1 för den godkända indikationen).

Azacitidins effekt och säkerhet studerades i en internationell, kontrollerad, öppen fas 3-multicenterstudie med parallella grupper på patienter 65 år och äldre med nyligen diagnostiserad de novo eller sekundär AML med > 30 % benmärgsblaster enligt WHO-klassificeringen, som inte var lämpade för HSCT. Azacitidin plus BSC ($n = 241$) jämfördes med CCR. CCR bestod enbart av BSC ($n = 45$), låg dos cytarabin plus BSC ($n = 158$) eller standard intensiv kemoterapi med cytarabin och antracyklin plus BSC ($n = 44$). Patienterna valdes av sina läkare i förväg ut till att få en av de tre CCR:erna före randomiseringen. De patienter som inte randomiserades till azacitidin fick den förvalda regimen. I inklusionskriterierna ingick att patienterna måste ha en performance status på 0–2 enligt ECOG och intermediär eller hög risk för cytogenetiska abnormiteter. Studiens primära effektmått var total överlevnad.

Azacitidin administrerades i en SC-dos på 75 mg/m²/dag i 7 dagar, följt av en viloperiod på 21 dagar (28-dagars behandlingscykel), för en median på 6 cykler (intervall: 1 till 28), patienter med enbart BSC för en median på 3 cykler (intervall: 1 till 20), patienter med låg dos cytarabin för en median på 4 cykler (intervall 1 till 25) och patienter med standard intensiv kemoterapi för ett medianvärde på 2 cykler (intervall: 1 till 3, induktionscykel plus 1 eller 2 konsolideringscykler).

De individuella baslinjeparametrarna var jämförbara mellan azacitidin- och CCR-grupperna. Medianåldern för försökspersonerna var 75,0 år (intervall: 64 till 91 år), 75,2 % var kaukasier och 59,0 % var män. Vid baseline klassificerades 60,7 % som AML, i övrigt ej specificerad, 32,4% som AML med myelodysplasirelaterade förändringar, 4,1 % som behandlingsrelaterade myeloida neoplasier och 2,9 % som AML med återkommande genetiska avvikelser enligt WHO-klassificeringen.

ITT-analysen av 488 patienter (241 azacitidin och 247 CCR) var behandling med azacitidin associerad med en medianöverlevnad på 10,4 månader jämfört med 6,5 månader för dem som fick en behandling med CCR, en skillnad om 3,8 månader med ett stratifierat log-rank p-värde på 0,1009 (tvåsidigt). Hazard ratio för denna behandlingseffekt var 0,85 (95% CI:0,69; 1,03). Ettårsöverlevnaden var 46,5 % hos de patienter som fick azacitidin jämfört med 34,3 % hos de patienter som fick CCR.



Cox PH-modellen justerad efter förspecificerade baseline-prognostiska faktorer definierade en HR för azacitidin jämfört med CCR på 0,80 (95 % CI = 0,66, 0,99; $p = 0,0355$).

Även om studien inte kunde visa en statistiskt signifikant skillnad vid jämförelse av azacitidin med de förvalda CCR-behandlingsgrupperna, var överlevnaden för patienter behandlade med azacitidin längre jämfört med enbart CCR-behandlingsalternativ BSC, lågdos-cytarabin plus BSC och liknande jämfört med standard intensiv kemoterapi plus BSC.

I alla förspecificerade undergrupper [ålder (< 75 år och ≥ 75 år), kön, ras, ECOG-prestationsstatus (0 eller 1 och 2), baseline-cytogenetisk risk (intermediär och hög), geografisk region, WHO-klassificering av AML (inklusive AML med myelodysplasirelaterade förändringar), antal vita blodkroppar ($\leq 5 \times 10^9/l$ och $> 5 \times 10^9/l$), benmärgsblaster vid baseline ($\leq 50\%$ och $> 50\%$) och tidigare anamnes av MDS] fanns det en trend i överlevnadsfördel för azacitidin. I några förspecificerade undergrupper nådde överlevnadsfördelens HR statistisk signifikans, inklusive patienter med hög cytogenetisk risk, patienter med AML med myelodysplasirelaterade förändringar, patienter < 75 år, kvinnliga patienter och vita patienter.

Hematologiska och cytogenetiska svar utvärderades av prövaren och IRC med liknande resultat. Total svarsfrekvens (fullständig remission [CR] + fullständig remission med ofullständig återhämtning av blodkroppsvärden [CRi]) enligt vad som bestämts av IRC var 27,8 % i azacitidngruppen och 25,1 % i den kombinerade CCR-gruppen ($p = 0,5384$). Hos patienter som uppnått CR eller CRi var mediantiden för remission 10,4 månader (95 % CI = 7,2, 15,2) för azacitidinpatienterna och 12,3 månader (95 % CI = 9,0, 17,0) för CCR-patienterna. En överlevnadsfördel visades också hos patienter som inte hade uppnått ett fullständigt svar för azacitidin jämfört med CCR.

Behandling med azacitidin förbättrade perifera blodvärden och ledde till ett minskat behov av transfusioner av RBC och trombocyter. En patient ansågs vara beroende av RBC- eller trombocytransfusion vid baseline om försökspersonen hade en eller flera transfusioner av RBC respektive trombocyter under 56 dagar (8 veckor) vid eller före randomisering. En patient ansågs vara oberoende av RBC- eller trombocytransfusion under behandlingsperioden om försökspersonen inte fick några transfusioner med RBC respektive trombocyter under en sammanhängande 56 dagar lång period under rapporteringsperioden.

Av de patienter i azacitidingruppen som var beroende av RBC-transfusioner vid baseline blev 38,5 % (95 % CI = 31,1, 46,2) oberoende av RBC-transfusioner under behandlingsperioden, jämfört med 27,6 % (95 % CI = 20,9, 35,1) av patienterna i den kombinerade CCR-grupperna. Hos patienter som var beroende av RBC-transfusion vid baseline och uppnådde transfusionsoberoende vid behandling var mediantiden för oberoende av RBC-transfusion 13,9 månader i azacitidingruppen och nåddes inte i CCR-gruppen.

Av patienterna i azacitidingruppen som var beroende av trombocyttransfusion vid baseline blev 40,6 % (95 % CI = 30,9, 50,8) av dessa patienter oberoende av trombocyttransfusioner under behandlingsperioden, jämfört med 29,3 % av (95 % CI = 19,7, 40,4) patienterna i de kombinerade CCR-grupperna. Hos patienter som var beroende av trombocyttransfusion vid baseline och uppnådde transfusionsoberoende vid behandling var mediantiden för oberoende av trombocyttransfusion 10,8 månader i azacitidingruppen och 19,2 månader i CCR-gruppen.

Hälsorelaterad livskvalitet (HRQoL) utvärderades med hjälp av ett formulär för livskvalitet från Europeiska organisationen för forskning och behandling av cancer (EORTC QLQ-C30). HRQoL-data kan analyseras för en delmängd av hela försökspopulationen. Även om det finns begränsningar i analysen tyder de tillgängliga uppgifterna på att patienterna inte upplever en meningsfull försämring av livskvaliteten under behandling med azacitidin.

Pediatrisk population

Studien AZA-JMML-001 var en internationell öppen multicenterstudie i fas 2 för att utvärdera farmakokinetik, farmakodynamik, säkerhet och effekt av azacitidin före HSCT hos pediatrika patienter med nyligen diagnosticerad framskriden MDS eller JMML. Det primära effektmåttet för den kliniska studien var att utvärdera effekten av azacitidin med avseende på respons frekvens vid cykel 3, dag 28.

Patienterna (MDS, n = 10; JMML, n = 18, 3 månader till 15 år, 71% av manligt kön) behandlades intravenöst med azacitidin 75 mg/m², dagligen på dag 1 till 7 i en 28-dagarscykel under minst 3 cykler och högst 6 cykler.

Inklusionen i MDS-studien stoppades efter 10 MDS-patienter på grund av bristande effekt, inga bekräftade behandlingssvar registrerades för dessa 10 patienter.

I studiegruppen för JMML registrerades 18 patienter (13 PTPN11, 3 NRAS, 1 KRAS somatiska mutationer och 1 klinisk diagnos av neurofibromatos typ 1 [NF-1]). 16 patienter slutförde 3 behandlingscykler och 5 av dem slutförde 6 cykler. Sammanlagt 11 JMML-patienter hade uppnått klinisk respons vid cykel 3, dag 28, av dessa 11 patienter hade 9 (50%) bekräftad klinisk respons (3 patienter med cCR och 6 patienter med cPR). I den kohort av JMML-patienter som behandlades med azacitidin hade 7 patienter (43,8%) bestående trombocyt respons (värden på $\geq 100 \times 10^9/l$) och 7 patienter (43,8%) behövde transfusioner vid HSCT. 17 av 18 patienter fortsatte till HSCT.

På grund av studiens design (långt patientantal och flertalet förväxlingsfaktorer) kan inga slutsatser dras av denna kliniska studie om azacitidin före HSCT förbättrar överlevnaden hos JMML-patienter.

Studien AZA-AML-004 var en öppen multicenterstudie i fas 2 för att utvärdera säkerhet, farmakodynamik och effekt av azacitidin jämfört med ingen cancerbehandling av barn och unga vuxna med AML i molekylärt återfall efter CR1.

Sju patienter (medianålder 6,7 år [ålder mellan 2 till 12 år], 71,4% av manligt kön) behandlades med intravenöst azacitidin 100 mg/m², dagligen på dag 1 till 7 i en 28-dagarscykel under högst 3 cykler.

Fem patienter genomgick en MRD-bedömning (minimal residual disease) på dag 84 varav 4 patienter antingen uppnådde molekylär stabilisering (n = 3) eller molekylär förbättring (n = 1) och en patient hade ett kliniskt återfall. Sex av sju patienter (90% [95% CI = 0,4, 1,0]) som behandlats med azacitidin genomgick blodstamcellstransplantation (HSCT).

5.2. Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter subkutan administrering av en engångsdos på 75 mg/m² absorberades azacitidin snabbt med maximala plasmakoncentrationer på 750 ± 403 ng/ml 0,5 h efter dosering (den första provtagningen). I förhållande till intravenös administrering (engångsdoser på 75 mg/m²) var den absoluta biotillgängligheten av subkutan administrerat azacitidin ca 89 % baserat på ytan under kurvan (area under the curve, AUC).

Ytan under kurvan och maximal plasmakoncentration (C_{Max}) för subkutan administrering av azacitidin var ungefär proportionell inom dosintervallet 25 till 100 mg/m².

Distribution

Efter intravenös administrering var den genomsnittliga distributionsvolymen 76 ± 26 l och systemisk clearance var 147 ± 47 l/tim.

Metabolism

Baserat på *in vitro*-data förefaller metabolismen av azacitidin inte medieras av cytokrom P450-isoenzym (CYP:er), UDP-glukuronosyltransferaser (UGT:er), sulfotransferaser (SULT:er) eller glutationtransferaser (GST:er).

Azacitidin undergår spontan hydrolys och deaminering medierad av cytidindeaminas. I humana lever- S9-fraktioner var bildningen av metaboliter oberoende av NADPH, vilket implicerar att metabolismen av azacitidin inte medierades av cytokrom P450-isoenzym. En *in vitro*-studie av azacitidin med odlade humana hepatocyter indikerar att azacitidin i koncentrationer om 1,0 µM till 100 µM (dvs. upp till ca 30 gånger högre än kliniskt uppnåbara koncentrationer) inte inducerar CYP 1A2, 2C19 eller 3A4 eller 3A5. I studier för att skatta hämningen av en rad P450-isoenzym (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A4) orsakades inte hämning av upp till 100 µM azacitidin. Således är det inte troligt att azacitidin inducerar eller hämmar CYP-enzym vid kliniskt uppnåbara plasmakoncentrationer.

Eliminering

Azacitidin elimineras snabbt från plasma med en genomsnittlig elimineringshalveringstid (t_{1/2}) om 41 ± 8 minuter efter subkutan administrering. Det sker ingen ackumulering efter subkutan administrering av 75 mg/m² azacitidin en gång dagligen i 7 dagar. Utsöndring via urinen är den primära eliminationsvägen för azacitidin och/eller dess metaboliter. Efter intravenös och subkutan administrering av 14C-azacitidin, återfanns 85 respektive 50 % av den administrerade radioaktiviteten i urinen medan < 1 % återfanns i feces.

Särskilda populationer

Inga formella studier har gjorts av effekterna av nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2), kön, ålder eller etnisk tillhörighet på azacitidins farmakokinetik.

Pediatrik population

I studien AZA-JMML-001, genomfördes farmakokinetisk analys från 10 pediatrika MDS- och 18 pediatrika JMML-patienter på dag 7 i cykel 1 (se avsnitt 5.1). Medianåldern (intervallet) på MDS-patienterna var 13,3 (1,9–15) år och 2,1 (0,2–6,9) år för JMML-patienterna.

Efter intravenös administrering av en dos på 75 mg/m² uppnådde azacitidin snabbt C_{max} inom 0,083 timmar hos både MDS- och JMML-populationen. Geometriskt genomsnittligt C_{max} var 1 797,5 och 1 066,3 ng/ml och geometriskt genomsnittligt AUC_{0-∞} var 606,9 och 240,2

ng·h/ml för MDS- respektive JMML-patienterna. Den geometriska genomsnittliga distributionsvolymen hos MDS- och JMML-patienterna var 103,9 respektive 61,1 l. Det visade sig att den totala plasmaexponeringen för azacitidin var högre hos MDS-patienterna, men en måttlig till hög variabilitet mellan patienterna observerades för både AUC och $C_{\max}$.

Geometrisk genomsnittlig $t_{1/2}$ var 0,4 och 0,3 timmar, och geometrisk genomsnittlig clearance var 166,4 respektive 148,3 l/h för MDS respektive JMML.

Farmakokinetiska data från studien AZA-JMML-001 sammanfördes och jämfördes med farmakokinetiska data från 6 vuxna MDS patienter som administrerats med 75 mg/m² Vidaza intravenöst i studien AZA-2002-BA-002. Genomsnittligt $C_{\max}$ och AUC_{0-t} för Vidaza var liknande hos vuxna och pediatrika patienter efter intravenös administrering (2 750 ng/ml kontra 2 841 ng/ml respektive 1 025 ng·h/ml kontra 882,1 ng·h/ml).

I studien AZA-AML-004 genomfördes farmakokinetisk analys från 6 av de 7 pediatrika patienterna, som fått minst en mätbar farmakokinetisk koncentration efter dosering (se avsnitt 5.1). Medianåldern (intervallet) på AML-patienterna var 6,7 (2–12) år.

Efter flera doser på 100 mg/m² observerades geometrisk median för $C_{\max}$ och AUC_{0-tau} i cykel 1, dag 7 på 1 557 ng/ml respektive 899,6 ng·h/ml med hög interindividuell variation (CV% på 201,6% respektive 87,8%). Azacitidin uppnådde snabbt $C_{\max}$, med en mediantid på 0,090 timmar efter intravenös administrering och minskade med den genomsnittliga medianen $t_{1/2}$ av 0,380 timmar. Den geometriska medianen för clearance och volym var 127,2 L/h respektive 70,2 L.

Farmakokinetisk (azacitidin) exponering observerad hos barn med AML i molekyllärt återfall efter CR1 var jämförbar med samlade exponeringsdata för 10 barn med MDS och 18 barn med JMML och även jämförbar med azacitidinoxponering hos vuxna med MDS.

Nedsatt njurfunktion

Nedsatt njurfunktion har ingen större effekt på den farmakokinetiska exponeringen för azacitidin efter enstaka och flera subkutana administreringar. Efter subkutan administrering av en engångsdos på 75 mg/m² ökade medelvärdet för exponering (AUC och $C_{\max}$) från försökspersoner med lindrigt, måttligt och gravt nedsatt njurfunktion med 11–21 %, 15–27 % respektive 41–66 %, jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion. Exponeringen låg dock inom samma allmänna exponeringsintervall som observerades för försökspersoner med normal njurfunktion. Azacitidin kan administreras till patienter med nedsatt njurfunktion utan initial dosjustering under förutsättning att dessa patienter övervakas med avseende på toxicitet eftersom azacitidin och/eller dess metaboliter huvudsakligen utsöndras via njurarna.

Farmakogenomik

Effekten av kända polymorfismer hos cytidindeaminas på azacitidins metabolism har inte formellt undersökts.

5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter

Azacitidin inducerar både genmutationer och kromosomavvikelser i bakterie- och däggdjurscellsystem *in vitro*. Azacitidins potentiella karcinogenicitet utvärderades hos mus och råtta. Azacitidin framkallade tumörer i det hematopoetiska systemet hos honmöss när det administrerades intraperitonealt 3 gånger i veckan i 52 veckor. En ökad incidens av tumörer i det lymforetikulära systemet, lungor, mjölkkörtlar och hud observerades hos möss som behandlades med azacitidin som administrerades intraperitonealt i 50 veckor. En tumorigenicitetsstudie på råtta visade en ökad incidens av testikeltumörer.

Studier av tidig embryotoxicitet hos möss visade en frekvens av intrauterin embryonal död (ökad resorption) på 44 % efter en intraperitoneal enkelinjektion av azacitidin under organogenesen. Utvecklingsavvikelser i hjärnan har påvisats hos möss som gavs azacitidin vid eller före slutningen av den hårda gommen. Hos råtta framkallade azacitidin inga biverkningar

när det gavs före implantationen, men var tydligt embryotoxiskt när det gavs under organogenesen. Fostermissbildningar under organogenesen hos råttor inkluderade: CNS-anomalier (exencefali/encefalocele), extremitetsanomalier (mikromeli, klubbfoot, syndaktyli, oligodaktyli) och andra (mikroftalmi, mikrognati, gastroschis, ödem och revbensabnormiteter).

Administrering av azacitidin till hanmöss före parning med obehandlade honmöss resulterade i minskad fertilitet och förlust av avkommor under efterföljande embryonal och postnatal utveckling. Behandling av hanrättor resulterade i minskad testikel- och bitestikelvikt, minskat spermietal, minskade dräktighetsfrekvenser, ökat antal abnorma embryon och ökad förlust av embryon hos parade honrättor (se avsnitt 4.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Mannitol

6.2. Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3. Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska med pulver:

2 år.

Efter beredning:

När azacitidin bereds med användning av oavkylt vatten för injektionsvätskor har kemisk och fysikalisk stabilitet under användning av det beredda läkemedlet visats i 45 minuter vid 25 °C och i 8 timmar vid 2–8°C.

Det beredda läkemedlets hållbarhet kan förlängas genom beredning med avkylt (2–8°C) vatten för injektionsvätska. När azacitidin bereds med användning av avkylt (2–8°C) vatten för injektionsvätska, har kemisk och fysikalisk stabilitet under användning av det beredda läkemedlet visats i 22 timmar vid 2–8°C.

Av mikrobiologiska skäl bör den beredda produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, är tiden och förhållandena för förvaring före användning användarens ansvar, och får inte vara längre än 8 timmar vid 2–8°C, när den har beretts med användning av oavkylt vatten för injektionsvätskor och inte längre än 22 timmar när den har beretts med avkylt (2–8°C) vatten för injektionsvätska.

6.4. Särskilda förvaringsanvisningar

Oöppnade injektionsflaskor:

Förvaras vid högst 30 °C.

Rekonstituerad suspension:

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5. Förpackningstyp och innehåll

Genomskinlig injektionsflaska av typ I-glas med skårade flourinerade polymertäckta brombutylgummiproppar med avrivbar aluminiumförsegling.

De fyllda flaskorna är märkta och kan, eller inte, vara försedd med ärmar med genomskinligt förformade krympärmar med plastbas i botten annars ska flaskorna placeras i ett flaskskydd (med botten upp och toppkomponenter och skåror i linje) eller packas direkt i en ren kartong.

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska

6.6. Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Rekommendationer för säker hantering

Azacidin är ett cytotoxiskt läkemedel och, liksom för andra potentiellt toxiska föreningar, skall försiktighet iaktas vid hantering och beredning av azacidinsuspensioner. Rutiner för korrekt hantering och omhändertagande av cancerläkemedel skall följas.

Om berett azacidin kommer i kontakt med hud, skölj omedelbart och noga med vatten och tvål. Vid kontakt med slemhinnor, skölj noga med vatten.

Beredning

Azacidin skall beredas med vatten för injektionsvätskor. Det beredda läkemedlets hållbarhet kan förlängas genom beredning med avkyllt (2-8°C) vatten för injektionsvätska. Anvisningar om förvaring av den beredda produkten ges nedan.

1. Följande artiklar skall läggas fram:
Injektionsflaska (-flaskor) med azacidin; injektionsflaska (-flaskor) med vatten för injektionsvätskor icke-sterila kirurgiska handskar; spritkompresser; 5 ml injektionsspruta (-sprutor) med nål(-ar).
2. 4 ml vatten för injektionsvätskor skall dras upp i sprutan. Se till att tömma sprutan på all luft.
3. Injektionsnålen på sprutan innehållande 4 ml vatten för injektionsvätskor skall stickas in genom gummiproppen på injektionsflaskan med azacidin följt av injektion av vattnet för injektionsvätskor i injektionsflaskan.
4. Efter att sprutan och injektionsnålen har tagits bort skall injektionsflaskan skakas kraftigt tills en enhetlig, grumlig suspension erhållits. Efter beredning innehåller varje ml av suspensionen 25 mg azacidin (100 mg/4 ml). Den beredda produkten är en homogen, grumlig suspension utan agglomerat. Suspensionen skall kasseras om den innehåller stora partiklar eller agglomerat. Filtdera inte den färdigberedda suspensionen eftersom den aktiva substansen då kan avlägsnas. Man måste tänka på att det kan finnas filter i vissa adaptrar, spikes och slutna system. Sådana system skall därför inte användas till administrering av det färdigberedda läkemedlet.
5. Gummiproppen skall tvättas och en ny spruta med injektionsnål stickas in i flaskan. Flaskan ska sedan vändas upp-och-ned. Se till att injektionsnålspetsen är under vätskenivån. Kolven skall därefter dras tillbaka för att dra upp erforderlig mängd läkemedel för rätt dos. Se till att sprutan töms på all luft. Sprutan med injektionsnålen skall därefter dras ut ur injektionsflaskan och injektionsnålen kasseras.
6. En ny injektionsnål (25 gauge rekommenderas) för subkutan injektion skall därefter sättas fast på sprutan. Ingen suspension skall tryckas ut ur injektionsnålen före injektion för att minska incidensen av lokala reaktioner vid injektionsstället.
7. När mer än 1 injektionsflaska behövs ska alla stegen ovan upprepas för att bereda suspensionen. För doser som kräver mer än 1 injektionsflaska ska dosen delas lika, t. ex. dos 150 mg = 6 ml, 2 sprutor med 3 ml i varje spruta. På grund av att det blir kvar

suspension i injektionsflaskan och nålen kan det vara omöjligt att dra upp all suspension från injektionsflaskan.

8. Innehållet i doseringssprutan måste resuspenderas omedelbart före administrering. Sprutan som är fylld med beredd suspension skall tas ut ur kylskåpet 30 minuter före administrering för att anta en temperatur på ca 20-25 °C. Om längre tid än 30 minuter förflyter, skall suspensionen kasseras på lämpligt sätt och en ny dos beredas. Resuspendering åstadkoms genom att sprutan rullas kraftigt mellan handflatorna tills en enhetlig, grumlig suspension erhålls. Suspensionen skall kasseras om den innehåller stora partiklar eller agglomerat.

Förvaring av den beredda produkten

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

Beräkning av en individuell dos

Den totala dosen efter kroppsytta (body surface area, BSA) kan beräknas enligt följande:

$$\text{Total dos (mg)} = \text{Dos (mg/m}^2\text{)} \times \text{BSA (m}^2\text{)}$$

Följande tabell tillhandahålls endast som ett exempel på hur individuella azacitidindoser, baserade på ett genomsnittligt BSA-värde om 1,8 m², beräknas.

Dos mg/m ² (% av rekommenderad startdos)	Total dos baserad på BSA-värdet 1,8 m ²	Erforderligt antal injektionsflaskor	Total volym beredd suspension som erfordras
75 mg/m ² (100 %)	135 mg	2 injektionsflaskor	5,4 ml
37,5 mg/m ² (50 %)	67,5 mg	1 injektionsflaska	2,7 ml
25 mg/m ² (33 %)	45 mg	1 injektionsflaska	1,8 ml

Administreringssätt

Berett azacitidin skall injiceras subkutant (injektionsnålen sticks in i 45-90° vinkel) med en 25-gauge injektionsnål i överarmen, låret eller buken.

Högre doser än 4 ml skall injiceras på två skilda ställen.

Injektionsstället skall roteras. Nya injektioner skall ges minst 2,5 cm från det tidigare injektionsstället och aldrig i områden där stället ömmar eller där blåmärken, rodnad eller förhårdnad föreligger.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Tillomed Pharma GmbH
Mittelstrasse 5/5a
12529 Schönefeld
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

59765

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2021-03-23

Datum för förnyat godkännande: 2025-08-24

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-01-21