

17. oktober 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Azacitidine "Zentiva", pulver til injektionsvæske, suspension**

**0. D.SP.NR.**

31466

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Azacitidine "Zentiva"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas indeholder 100 mg azacitidin.

Efter rekonstitution indeholder hver ml suspension 25 mg azacitidin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til injektionsvæske, suspension

Hvidt, lyofiliseret pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Azacitidine "Zentiva" er indiceret til behandling af voksne patienter, som ikke er egnede til hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT) og som lider af:

* intermediær-2 og højrisiko myelodysplastiske syndromer (MDS) i henhold til *International Prognostic Scoring System* (IPSS)
* kronisk myelomonocytleukæmi (CMML) med 10-29 % blaster i marv uden myeloproliferativ sygdom
* akut myeloid leukæmi (AML) med 20-30 % blaster og multilinjedysplasi i henhold til klassifikationen fra *World Health Organisation* (WHO)

AML med > 30 % knoglemarvsblaster i henhold til klassifikationen fra WHO.

**4.2 Dosering og administration**

Behandling med Azacitidine "Zentiva" bør initieres og monitoreres under supervision af en læge, der har erfaring i anvendelsen af kemoterapeutika. Patienten bør præmedicineres med antiemetika mod kvalme og opkastning.

**Dosering**

For alle patienter er den anbefalede startdosis i den første behandlingscyklus 75 mg/m2 legemsoverflade. Dette gælder uanset de hæmatologiske laboratorieværdier ved behandlingsstart. Behandlingen injiceres subkutant dagligt i 7 dage, efterfulgt af en hvileperiode på 21 dage (28 dages behandlingscyklus).

Det anbefales, at patienterne behandles i mindst 6 cyklusser. Behandling bør fortsætte, så længe patienten drager fordel deraf, eller indtil sygdomsprogression.

Patienterne bør monitoreres for hæmatologisk respons/toksicitet og nyretoksicitet (se pkt. 4.4). Det kan være nødvendigt at udsætte starten af næste cyklus eller reducere dosis som beskrevet herunder.

Azacitidine "Zentiva" er ikke direkte udskiftelig med oral azacitidin. På grund af forskelle i eksponeringen er anbefalinger vedrørende dosis og tidsintervaller for oral azacitidin forskellige fra dem for injicerbar azacitidin. Det anbefales, at sundhedspersoner verificerer lægemidlets navn, dosis og administrationsvej.

Laboratorieprøver

Leverfunktion, serumkreatinin og serumhydrogencarbonat skal kontrolleres inden behandlingsstart og forud for hver behandlingscyklus. Komplet blodtælling skal foretages inden behandlingsstart og efter behov for at monitorere respons og toksicitet, men som minimum forud for hver behandlingscyklus.

Dosisjustering som følge af hæmatologisk toksicitet

Hæmatologisk toksicitet defineres som den laveste hæmatologiske parameter (nadirtal) i en given cyklus, såfremt trombocytterne ≤ 50,0 × 109/l, og/eller det absolutte neutrofiltal (*Absolute Neutrophil Count,* ANC) ≤ 1 × 109/l.

Restituering defineres som en stigning i den/de hæmatologiske parameter/parametre, hvor hæmatologisk toksicitet blev observeret på mindst halvdelen af den absolutte forskel mellem nadirtallet og *baseline-*tallet plus nadirtallet (dvs. den hæmatologiske parameter ved restituering ≥ nadirtallet + (0,5 × [*baseline-*tallet – nadirtallet]).

Patienter uden reducerede hæmatologiske parametre ved baseline (dvs. hvide blodlegemer (White Blood Cells, WBC) ≥ 3,0 x 109/l, ANC ≥1,5 x 109/l og trombocytter ≥ 75,0 x 109/l) inden første behandling

Hvis der observeres hæmatologisk toksicitet efter behandlingen med Azacitidine "Zentiva", bør behandlingen udsættes, indtil trombocyttallet og ANC er restitueret. Det er ikke nødvendigt at justere dosis, hvis restituering opnås inden for 14 dage. Hvis restituering imidlertid ikke er opnået inden for 14 dage, bør dosis reduceres i overensstemmelse med følgende tabel. Efter dosisjusteringerne bør cyklusvarigheden atter være 28 dage.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Nadirtal | | % dosis i den næste cyklus, hvis  restituering\* ikke opnås inden for 14 dage |
| ANC (× 109/l) | Trombocytter (× 109/l) |  |
| ≤ 1.0 | ≤ 50.0 | 50 % |
| > 1.0 | > 50.0 | 100 % |

\*Restituering = Givne hæmatologiske parametre ≥ nadirtal + (0,5 x [*baseline-*tal – nadirtal])

Patienter med reducerede hæmatologiske parametre ved baseline (dvs. WBC < 3,0 x 109/ eller ANC < 1,5 x 109/l eller trombocytter < 75,0 x 109/l) inden første behandling

Hvis reduktionen i WBC, ANC eller trombocytter efter behandling med Azacitidine "Zentiva" er ≤ 50 % i forhold til *baseline*, bør den næste cyklus ikke udsættes, og der bør ikke foretages en dosisjustering. Dette gælder også, hvis reduktionen er på mere end 50 %, hvis der samtidigt konstateres stigning i cellelinjedifferentieringer.

Hvis reduktionen i WBC, ANC eller trombocytter er på mere end 50 % i forhold til reduktionen før behandlingen, og uden forbedring i cellelinjedifferentieringen, bør den næste behandlingscyklus med Azacitidine "Zentiva" udsættes, indtil trombocyttallet og ANC er restitueret. Det er ikke nødvendigt at justere dosis, hvis restituering opnås inden for 14 dage. Hvis restituering imidlertid ikke er opnået inden for 14 dage, bør knoglemarvscellulariteten bestemmes. Hvis knoglemarvscellulariteten er > 50 %, bør der ikke foretages dosisjusteringer. Hvis knoglemarvscellulariteten er ≤ 50 %, bør behandlingen udsættes, og dosis reduceres i overensstemmelse med følgende tabel:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Knoglemarvscellularitet | % dosis i næste cyklus, hvis restituering ikke opnås inden for  14 dage | |
|  | Restituering\* ≤ 21 dage | Restituering\* > 21 dage |
| 15-50 % | 100 % | 50 % |
| < 15 % | 100 % | 33 % |

\*Restituering = Givne hæmatologiske parametre ≥ nadirtal+ (0,5 x [*baseline-*tal –nadirtal]) Efter dosisjusteringerne bør cyklusvarigheden atter være 28 dage.

Særlige populationer

*Ældre personer*

Der foreligger ingen anbefalinger vedrørende dosisjusteringer til ældre patienter. Da ældre patienter har større sandsynlighed for at have nedsat nyrefunktion, kan det være nyttigt at monitorere nyrefunktionen hos disse patienter.

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Azacitidin kan administreres til patienter med nedsat nyrefunktion uden indledende dosisjustering (se pkt. 5.2). Hvis der forekommer uforklarlige fald i serumhydrogencarbonat til under 20 mmol/l, bør dosis reduceres med 50 % i den næste behandlingscyklus. Hvis der forekommer uforklarlige stigninger i serumkreatinin eller blodureanitrogen (BUN) til ≥ 2 gange over *baseline*-værdierne og over den øvre grænse for normalværdien (*upper limit of normal*, ULN), bør den næste behandlingscyklus udsættes.

Behandlingen kan genoptages, når værdierne vender tilbage til normal eller svarende til *baseline*, og dosis bør da reduceres med 50 % i den næste behandlingscyklus (se pkt. 4.4).

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Der er ikke foretaget nogen regelrette undersøgelser af patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4). Patienter med svært nedsat leverfunktion bør monitoreres nøje for uønskede hændelser. Der foreligger ingen anbefalinger vedrørende justering af startdosis for patienter med nedsat leverfunktion, inden behandlingen indledes; dosisjusteringer bør efterfølgende baseres på monitorering af relevante hæmatologiske værdier. Azacitidin er kontraindiceret hos patienter med fremskredne, maligne levertumorer (se pkt. 4.3 og 4.4).

*Pædiatrisk population*

Azacitidins sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0-17 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

**Administration**

Efter rekonstitution skal Azacitidine "Zentiva" injiceres subkutant i overarmen, låret eller maven. Der bør skiftes mellem injektionsstederne. Nye injektioner bør indgives mindst 2,5 cm fra det forrige injektionssted og aldrig i områder, hvor vævet er ømt, blodunderløbent, rødt eller hårdt.

Efter rekonstitution må suspensionen ikke filtreres. For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Fremskredne, maligne levertumorer (se pkt. 4.4).
* Amning (se pkt. 4.6).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Hæmatologisk toksicitet

Behandling med azacitidin er associeret med anæmi, neutropeni og trombocytopeni, især under de første 2 behandlingscyklusser (se pkt. 4.8). Komplet blodtælling bør foretages efter behov for at monitorere respons og toksicitet og bør som minimum udføres forud for hver behandlingscyklus. Den anbefalede dosis bør anvendes til den første behandlingscyklus. Dosis for de efterfølgende behandlingscyklusser bør reduceres, eller administrationen udsættes, afhængig af nadirtal og det opnåede hæmatologiske respons (se pkt. 4.2). Patienter skal opfordres til straks at indberette feberepisoder. Både patienter og læger opfordres ligeledes til at være opmærksomme på objektive tegn og symptomer på blødning.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke foretaget nogen regelrette undersøgelser af patienter med nedsat leverfunktion. Hos patienter med omfattende tumorbyrde pga. metastatisk sygdom er der rapporteret progressiv leverkoma og dødsfald under behandlingen med azacitidin, især hos patienter med *baseline*-serumalbumin < 30 g/L. Azacitidin er kontraindiceret hos patienter med fremskredne, maligne levertumorer (se pkt. 4.3).

Nedsat nyrefunktion

Nyrepåvirkning, der rækker fra forhøjet serumkreatinin til decideret nyresvigt og død, er blevet rapporteret hos patienter i kombinationsbehandling med intravenøs azacitidin og andre kemoterapeutika. Derudover er der blevet konstateret renal tubulær acidose, der defineres som et fald i serumhydrogencarbonat til < 20 mmol/L ved samtidig forekomst af alkalisk urin og hypokaliæmi (serumkalium < 3 mmol/L) hos 5 personer med kronisk myeloid leukæmi (CML) i behandling med azacitidin og etoposid. Hvis der forekommer uforklarlige fald i serumhydrogencarbonat (< 20 mmol/L) eller stigning i serumkreatinin eller BUN, bør dosis reduceres, eller administrationen udsættes

(se pkt. 4.2).

Patienterne skal rådes til straks at rapportere oliguri og anuri til sundhedspersonalet.

Selvom der ikke blev bemærket nogen klinisk relevante forskelle i hyppigheden af bivirkninger hos personer med normal nyrefunktion sammenlignet med personer med nedsat nyrefunktion, bør patienter med nedsat nyrefunktion monitoreres nøje for toksicitet, da azacitidin og/eller dets metabolitter primært udskilles af nyrerne (se pkt. 4.2).

Laboratorieprøver

Leverfunktion, serumkreatinin og serumhydrogencarbonat skal kontrolleres inden behandlingsstart og forud for hver behandlingscyklus. Komplet blodtælling skal foretages inden behandlingsstart og efter behov for at monitorere respons og toksicitet, men som minimum forud for hver behandlingscyklus, se også pkt. 4.8.

Hjerte- og lungesygdom

Patienter med svært kongestivt hjertesvigt, klinisk ustabil hjertesygdom eller lungesygdom i anamnesen blev ekskluderet fra de pivotale registreringsstudier (AZA PH GL 2003 CL 001 og AZA- AML-001), og azacitidins sikkerhed og virkning hos disse patienter er derfor ikke klarlagt. Nylige data fra et klinisk studie hos patienter med kardiovaskulær sygdom eller lungesygdom i anamnesen viste en signifikant øget forekomst af kardiale hændelser med azacitidin (se pkt. 4.8). Der bør derfor udvises forsigtighed, når azacitidin ordineres til disse patienter. Kardiopulmonal vurdering før og under behandling bør overvejes.

Nekrotiserende fasciitis

Nekrotiserende fasciitis, herunder med dødeligt udfald, er blevet rapporteret hos patienter i behandling med azacitidin. Behandling med azacitidin bør seponeres hos patienter, der udvikler nekrotiserende fasciitis, og der skal omgående påbegyndes passende behandling.

Tumorlysesyndrom

Det er de patienter, der har stor tumorbyrde inden behandlingen, som har risiko for at få tumorlysesyndrom. Disse patienter skal monitoreres nøje, og der skal tages passende forholdsregler.

Differentieringssyndrom

Der er rapporteret tilfælde af differentieringssyndrom (også kendt som retinoinsyre­syndrom) hos patienter, som fik injicerbar azacitidin. Differentieringssyndrom kan være dødeligt, og symptomer og kliniske fund omfatter respirationsbesvær, lungeinfiltrater, feber, udslæt, lungeødem, perifert ødem, hurtig vægtøgning, pleuraeffusion, perikardieeffusion, hypotension og nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.8). Behandling med høje doser intravenøs kortikosteroider og hæmodynamisk monitorering skal overvejes ved debut af symptomer eller tegn, der tyder på differentieringssyndrom. Midlertidig seponering af injicerbar azacitidin skal overvejes, indtil symptomerne er forsvundet, og forsigtighed tilrådes ved genoptagelse.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

På baggrund af *in vitro-*data ser azacitidinmetabolismen ikke ud til at være medieret af CYP- isoenzymer, UDP-glucuronosyltransferaser (UGT’er), sulfotransferaser (SULT’er) eller glutathiontransferaser (GST’er). Interaktioner i forbindelse med disse metaboliserende enzymer *in vivo* anses derfor for at være usandsynlige.

Klinisk signifikant inhibitorisk eller induktiv virkning af azacitidin på CYP-isoenzymer er usandsynlig (se pkt. 5.2). Der er ikke udført formelle kliniske interaktionsstudier med azacitidin.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder i den fertile alder/kontraception til mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i mindst 6 måneder efter behandlingen. Mænd skal frarådes at blive far til et barn, mens de er i behandling, og de skal bruge sikker kontraception under behandlingen og i 3 måneder efter behandlingen.

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af azacitidin til gravide kvinder. Dyreforsøg med mus har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. På baggrund af resultater fra dyreforsøg og azacitidins virkningsmekanisme bør dette stof kun anvendes på tvingende indikation til gravide, især i første trimester. Fordelene ved behandling bør opvejes i forhold til den mulige risiko for fostret i hvert enkelt tilfælde.

Amning

Det er ukendt, om azacitidin/metabolitter udskilles i human mælk. På grund af de potentielt alvorlige bivirkninger hos det ammede barn er amning kontraindiceret under behandling med azacitidin.

Fertilitet

Der er ingen data fra mennesker om azacitidins indvirkning på fertiliteten. Hos dyr er uønskede virkninger på fertiliteten hos hanner ved anvendelse af azacitidin blevet dokumenteret (se pkt. 5.3). Mandlige patienter bør opfordres til at søge rådgivning om opbevaring af sæd, inden behandlingen påbegyndes.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Azacitidin påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Træthed er blevet rapporteret med anvendelsen af azacitidin. Der skal derfor rådes til forsigtighed, når der føres motorkøretøj eller betjenes maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

*Voksenpopulation med MDS, CMML og AML (20‑30 % knoglemarvsblaster)*

Bivirkninger, der muligvis eller sandsynligvis kan relateres til administrationen af azacitidin, forekom hos 97 % af patienterne.

De hyppigst rapporterede alvorlige bivirkninger, der blev observeret i det pivotale studie

(AZA PH GL 2003 CL 001), omfattede febril neutropeni (8,0 %) og anæmi (2,3 %), som også blev rapporteret i de understøttende studier (CALGB 9221 og CALGB 8921). Andre alvorlige bivirkninger fra disse 3 studier omfattede infektioner såsom neutropen sepsis (0,8 %) og pneumoni (2,5 %) (nogle med dødeligt udfald), trombocytopeni (3,5 %), overfølsomhedsreaktioner (0,25 %) og blødninger (f.eks. cerebral blødning [0,5 %], mave-tarm-blødning [0,8 %] og intrakraniel blødning [0,5 %]).

De hyppigst rapporterede bivirkninger ved behandlingen med azacitidin var hæmatologiske (71,4 %), herunder trombocytopeni, neutropeni og leukopeni (oftest grad 3‑4), symptomer fra mave-tarm-kanalen (60,6 %), herunder kvalme og opkastning (oftest grad 1-2) eller reaktioner på injektionsstedet (77,1 %; oftest grad 1‑2).

*Voksenpopulation i alderen 65 år eller derover med AML med > 30 % knoglemarvsblaster.*

De hyppigste alvorlige bivirkninger (≥ 10 %) registreret fra AZA-AML-001 i azacitidin-armen omfattede febril neutropeni (25,0 %), pneumoni (20,3 %) og pyreksi (10,6 %). Andre mindre hyppigt rapporterede alvorlige bivirkninger i azacitidin-armen omfattede sepsis (5,1 %), anæmi (4,2 %), neutropen sepsis (3,0 %), urinvejsinfektion (3,0 %), trombocytopeni (2,5 %), neutropeni (2,1 %), cellulitis (2,1 %), svimmelhed (2,1 %) og dyspnø (2,1 %).

De hyppigst rapporterede (≥ 30 %) bivirkninger ved behandlingen med azacitidin var gastrointestinale hændelser, herunder forstoppelse (41,9 %), kvalme (39,8 %) og diarré (36,9 %) (normalt grad 1‑2), almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet, herunder pyreksi (37,7 %, normalt grad 1‑2) og hæmatologiske hændelser, herunder febril neutropeni (32,2 %) og neutropeni (30,1 %) (normalt grad 3‑4).

Tabel over bivirkninger

Nedenstående tabel 1 indeholder bivirkninger forbundet med behandlingen med azacitidin registreret i de primære kliniske studier af MDS og AML og overvågning efter markedsføring.

Hyppighederne defineres som: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. Bivirkningerne er opstillet i tabellen nedenunder i henhold til den højeste observerede hyppighed i alle de primære kliniske studier.

**Tabel 1: Bivirkninger rapporteret hos patienter med MDS eller AML i behandling med azacitidin (kliniske studier og erfaring efter markedsføring)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorgan- klasse** | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Ikke kendt** |
| **Infektioner og**  **parasitære**  **sygdomme** | pneumoni\*  (herunder  forårsaget af  bakterier, virus  eller svamp),  nasopharyngitis | sepsis\* (herunder  forårsaget af  bakterier, virus  eller svamp),  neutropen sepsis\*,  luftvejsinfektion  (herunder i øvre  luftveje og  bronkitis),  urinvejsinfektion,  cellulitis,  divertikulitis, oral  svampeinfektion,  sinusitis,  pharyngitis,  rhinitis, herpes  simplex,  hudinfektion |  |  | nekrotiserende fasciitis\* |
| **Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)** |  |  |  |  | Differentierings­syndrom\*,a |
| **Blod og lymfesystem** | febril neutropeni\*,  neutropeni,  leukopeni,  trombocytopeni,  anæmi | pancytopeni\*,  knoglemarvsvigt |  |  |  |
| **Immunsystemet** |  |  | overfølsom- hedsreak-  tioner |  |  |
| **Metabolisme og ernæring** | anoreksi,  appetitløshed, hypokaliæmi | Dehydrering |  | tumorlyse syndrom |  |
| **Psykiske forstyrrelser** | søvnløshed | konfusionstil­­stand, angst |  |  |  |
| **Nervesystemet** | svimmelhed, hovedpine | intrakraniel blødning\*, synkope,  døsighed, letargi |  |  |  |
| **Øjne** |  | øjenblødning,  konjunktival blødning |  |  |  |
| **Hjerte** |  | perikardieeffusion | perikarditis |  |  |
| **Vaskulære sygdomme** |  | hypotension\*, hypertension, ortostatisk hypotension,  hæmatom |  |  |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | dyspnø, epistaxis | pleuraeffusion, dyspnø ved anstrengelse, pharyngolaryngeal smerte |  | interstitiel lunge- sygdom |  |
| **Mave-tarm- kanalen** | diarré, opkastning, konstipation, kvalme, mavesmerter (herunder smerter i øvre abdomen og mavebesvær) | gastrointestinal blødning\* (herunder blødning i munden), hæmoride-blødning, stomatitis, gingival blødning, dyspepsi |  |  |  |
| **Lever og galdeveje** |  |  | leversvigt\*, progressive  leverkoma |  |  |
| **Hud og subkutane væv** | petekkier, pruritus (herunder generaliseret), udslæt, ekkymoser | purpura, alopeci, urticaria, erytem, makulært udslæt | akut febril neutrofil dermatose, pyoderma gangrenosum |  | Kutan vaskulitis |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | artralgi, muskuloskele­-  tale smerter (herunder ryg, knogler og ekstremiteter) | muskelspasmer, myalgi |  |  |  |
| **Nyrer og urinveje** |  | nyresvigt\*, hæmaturi, forhøjet serumkreatinin | renal tubulær acidose |  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet** | pyreksi\*, træthed, asteni, brystsmerter, erytem på injektionsstedet, smerte på injektionsstedet, reaktion på injektionsstedet (uspecificeret) | blå mærker, hæmatom, induration, udslæt, pruritus, inflammation, misfarvning, noduli og blødning (på injektions­stedet), utilpashed, kulderystelser, blødning på kateterstedet |  | nekrose ved  injektions- stedet |  |
| **Undersøgelser** | vægttab |  |  |  |  |

\*= Der er i sjældne tilfælde rapporteret letale tilfælde

a = Se pkt. 4.4

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Hæmatologiske bivirkninger*

De hyppigst rapporterede (≥ 10 %) hæmatologiske bivirkninger, der blev relateret til behandling med azacitidin, omfatter anæmi, trombocytopeni, neutropeni, febril neutropeni og leukopeni.

Sværhedsgraden blev sædvanligvis anført som grad 3 eller 4. Der var størst risiko for, at disse bivirkninger opstod i løbet af de første 2 behandlingscyklusser. Herefter forekom de mindre hyppigt hos patienter med genoprettet hæmatologisk funktion. De fleste hæmatologiske bivirkninger blev håndteret ved hjælp af rutinemæssig komplet blodtælling kombineret med udsættelse af næste cyklus af azacitidin, profylaktiske antibiotika og/eller understøttende behandling med vækstfaktorer (f.eks. G-CSF) mod neutropeni samt transfusioner mod anæmi eller trombocytopeni efter behov.

*Infektioner*

Myelosuppression kan føre til neutropeni og øget infektionsrisiko. Alvorlige bivirkninger, såsom sepsis, herunder neutropen sepsis og pneumoni, til tider med dødeligt udfald, blev rapporteret hos patienter, der fik azacitidin. Infektioner kan håndteres med anvendelse af antiinfektiva samt understøttende behandling med vækstfaktorer (f.eks. G-CSF) mod neutropeni.

*Blødning*

Der kan forekomme blødninger hos patienter, der får azacitidin. Alvorlige bivirkninger, så som gastrointestinal blødning og intrakraniel blødning, er blevet rapporteret. Patienter bør monitoreres for objektive tegn og for symptomer på blødning - især patienter, som har forudgående eller behandlingsrelateret trombocytopeni.

*Overfølsomhed*

Der er rapporteret alvorlige overfølsomhedsreaktioner hos patienter, der får azacitidin. I tilfælde af en anafylaktisk-lignende reaktion bør behandlingen med azacitidin øjeblikkeligt seponeres, og en passende symptomatisk behandling indledes.

*Bivirkninger i hud og subkutant væv*

Størstedelen af bivirkningerne i hud og subkutant væv kunne henføres til injektionsstedet. I de pivotale studier førte ingen af disse bivirkninger til seponering eller dosisreduktion af azacitidin. Størstedelen af bivirkningerne opstod i løbet af de første 2 behandlingscyklusser og havde tendens til at aftage i de efterfølgende cyklusser. Subkutane bivirkninger, som f.eks. udslæt/inflammation/pruritus på injektionsstedet, udslæt, erytem og hudlæsion, kan kræve samtidig behandling med andre lægemidler, som f.eks. antihistaminer, kortikosteroider og non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID). Disse kutane reaktioner skal adskilles fra infektion i bløddele, som til tider forekommer på injektionsstedet. Infektion i bløddele, herunder cellulitis og nekrotiserende fasciitis, i sjældne tilfælde med dødeligt udfald, er blevet rapporteret med azacitidin efter markedsføring. For klinisk behandling af infektiøse bivirkninger, se pkt. 4.8 Infektioner.

*Bivirkninger i mave-tarm-kanalen*

De hyppigst rapporterede bivirkninger i mave-tarm-kanalen relateret til azacitidinbehandling inkluderede konstipation, diarré, kvalme og opkastning. Disse bivirkninger blev behandlet symptomatisk med antiemetika mod kvalme og opkastning, anti-diarré midler mod diarré og laksantia og/eller blødgørende afføringsmidler mod konstipation.

*Renale bivirkninger*

Unormal nyrefunktion, der rækker fra forhøjet serumkreatinin og hæmaturi til renal tubulær acidose, nyresvigt og død, er blevet rapporteret hos patienter i behandling med azacitidin (se pkt. 4.4).

*Leverbivirkninger*

Hos patienter med omfattende tumorbyrde pga. metastatisk sygdom er leversvigt, progressiv leverkoma og død under behandlingen med azacitidin blevet rapporteret (se pkt. 4.4).

*Kardiale hændelser*

Data fra et klinisk studie, der tillod inklusion af patienter med kardiovaskulær sygdom eller lungesygdom i anamnesen, viste en øget forekomst af kardiale hændelser hos patienter med nydiagnosticeret AML i behandling med azacitidin (se pkt. 4.4).

*Ældre*

Der er begrænsede sikkerhedsoplysninger for azacitidin hos patienter ≥85 år (med 14 [5,9 %] patienter ≥85 år behandlet i AZA-AML-001-studiet).

*Pædiatrisk population*

I AZA-JMML-001-studiet blev 28 pædiatriske patienter (1 måned til under 18 år gamle) behandlet med azacitidin for MDS (n = 10) eller juvenil myelomonocytisk leukæmi (JMML) (n = 18) (se pkt. 5.1).

Alle 28 patienter oplevede mindst 1 bivirkning, og 17 (60,7 %) oplevede mindst 1 behandlingsrelateret bivirkning. De hyppigst rapporterede bivirkning i den samlede pædiatriske population var pyreksi, hæmatologiske hændelser inklusive anæmi, trombocytopeni og febril neutropeni samt gastrointestinale hændelser inklusive forstoppelse og opkastning.

Tre (3) personer oplevede en bivirkning, som førte til seponering af lægemidlet (pyreksi,

sygdomsprogression og mavesmerter).

I AZA-AML-004-studiet blev 7 pædiatriske patienter (fra 2‑12 år gamle) behandlet med azacitidin for AML i molekylært recidiv efter første komplette remission [CR1] (se pkt. 5.1).

Alle 7 patienter oplevede mindst 1 behandlingsrelateret bivirkning. De hyppigst rapporterede bivirkninger var neutropeni, kvalme, leukopeni, trombocytopeni, diarré og øget alanin aminotransferase (ALAT). To patienter oplevede en behandlingsrelateret hændelse, som førte til dosisafbrydelse (febril neutropeni, neutropeni).

Der blev ikke identificeret nye sikkerhedssignaler i det begrænsede antal pædiatriske patienter, der blev behandlet med azacitidin i løbet af det kliniske studie. Den samlede sikkerhedsprofil var i overensstemmelse med sikkerhedsprofilen hos voksne population.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
DK-2300 København S  
Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Der blev rapporteret ét tilfælde af overdosering med azacitidin under de kliniske studier. En patient fik diarré, kvalme og opkastning efter at have fået en enkelt intravenøs dosis af ca. 290 mg/m2, hvilket er næsten 4 gange den anbefalede startdosis.

I tilfælde af overdosering bør patienten monitoreres med passende analyser af de relevante hæmatologiske parametre og modtage understøttende behandling, såfremt det er nødvendigt. Der er ingen kendt specifik antidot mod overdosering af azacitidin.

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, pyrimidin-analoger. ATC-kode: L 01 BC 07.

Virkningsmekanisme

Det vurderes, at Azacitidin udøver sine antineoplastiske virkninger ved flere mekanismer, herunder cytotoksicitet på abnorme hæmatopoietiske celler i knoglemarven og hypometylering af DNA. Azacitidins cytotoksiske virkninger kan forklares ud fra flere mekanismer, herunder hæmning af DNA-, RNA- og proteinsyntese, inkorporering i RNA og DNA og aktivering af mekanismer, der fører til DNA-skade. Non-prolifererende celler er relativt ufølsomme over for azacitidin. Inkorporering af azacitidin i DNA resulterer i inaktivering af DNA-metyltransferaser, hvilket fører til hypometylering af DNA. DNA-hypometylering af afvigende metylerede gener, der er involveret i regulering af normal cellecyklus, differentiering og celledød, kan resultere i reekspression af genet og genopretning af cancersupprimerende funktioner til cancerceller. Det er ikke fastlagt, hvordan vægtningen af azacitidins forskellige effekter på henholdsvis DNA-hypometylering, cytotoksicitet og andre virkninger kan relateres til de kliniske resultater.

Klinisk virkning og sikkerhed

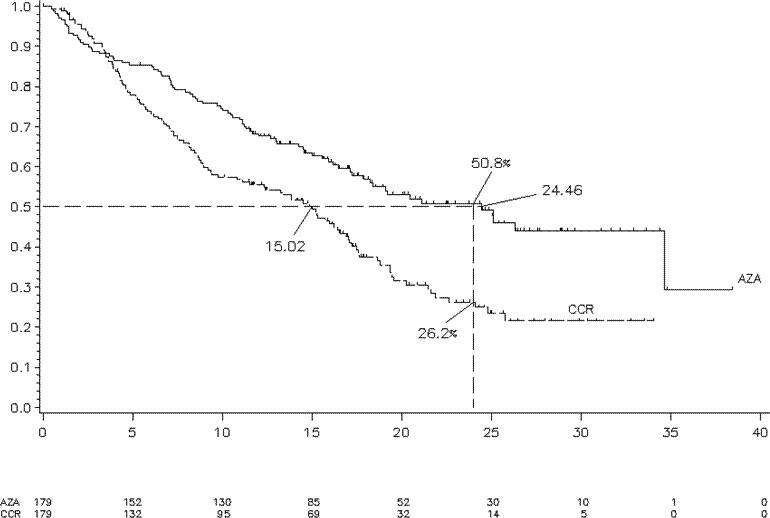
*Voksenpopulation (MDS, CMML og AML [20-30 % knoglemarvsblaster])*

Azacitidins virkning og sikkerhed blev undersøgt i et international, kontrolleret, open-label, randomiseret, komparativ, parallel-gruppe, fase 3-multicenterstudie (AZA PH GL 2003 CL 001) hos voksne patienter med: intermediær-2 og højrisiko MDS i henhold til *International Prognostic Scoring System* (IPSS), refraktær anæmi med overskud af blaster (RAEB), refraktær anæmi med overskud af blaster i transformation (RAEB-T) og modificeret kronisk myelomonocytleukæmi (mCMML) i henhold til *French American British*-(FAB-) klassifikationen. RAEB-T-patienter (21-30 % blaster) anses nu for at være AML-patienter i henhold til den gældende WHO-klassifikation. Azacitidin plus "bedste understøttende behandling" ("*best supportive care*", BSC) (n = 179) blev sammenlignet med konventionelle behandlingsregimer ("*Conventional Care Regimens*", CCR). CCR bestod af BSC alene (n = 105), lavdosis cytarabin plus BSC (n = 49) eller standard induktionskemoterapi plus BSC (n = 25). Patienter blev udvalgt forud af deres læge til 1 af de 3 CCR’er inden randomiseringen. Patienterne fik dette prædefinerede regime, hvis de ikke blev randomiseret til azacitidin. Som en del af inklusionskriterierne var det påkrævet, at patienterne skulle have en performancestatus på 0‑2 i henhold til *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). Patienter med sekundær MDS blev ekskluderet fra studiet. Studiets primære endepunkt var *Overall Survival*. Azacitidin blev administreret ved en subkutan dosis på 75 mg/m2 dagligt i 7 dage, efterfulgt af en hvileperiode på 21 dage (28 dages behandlingscyklus) i en median på 9 cyklusser (range = 1-39) og et gennemsnit på 10,2 cyklusser.

Medianalderen inden for "*Intent to Treat*"-populationen (ITT) var 69 år (range fra 38‑88 år).

I ITT-analysen af 358 patienter (179 azacitidin og 179 CCR), var behandling med azacitidin associeret med en medianoverlevelse på 24,46 måneder kontra 15,02 måneder for de patienter, der fik CCR- behandling. Dette er en forskel på 9,4 måneder med en stratificeret log-rank p-værdi på 0,0001. *Hazard ratio* (HR)for behandlingseffekten, var 0,58 (95 % CI: 0,43; 0,77). To-års overlevelsesraterne var 50,8 % hos patienter, der fik azacitidin kontra 26,2 % for patienter, der fik CCR (p < 0,0001).

A – Andel, der overlevede



Log-Rank p = 0,0001

HR 0,58 [95 % CI: 0,43-0,77]

Dødsfald: AZA = 82, CCR = 113

måneder

måneder

Tid (måneder) fra randomisering

antal med risiko

FORKORTELSER: AZA = azacitidin; CCR = konventionelle behandlingsregimer (*conventional care regimens*); CI = konfidensinterval; HR = *hazard ratio*

Overlevelsesgevinsten ved azacitidin var konsekvent, uanset hvilken CCR-behandlingsoption (BSC alene, lavdosis cytarabin plus BSC eller standard induktionskemoterapi plus BSC), der blev anvendt i kontrolgruppen.

Ved analyse af cytogenetiske undergrupper i henhold til IPSS, blev der observeret lignende fund mht. den mediane, samlede overlevelse i alle grupper (god, intermediær, ringe cytogenetik, herunder monosomi 7).

Ved analyser af aldersundergrupper blev der observeret en stigning i den mediane samlede overlevelse for alle grupper (< 65 år, ≥ 65 år og ≥ 75 år).

Behandling med azacitidin var associeret med en median tid til dødsfald eller transformation til AML på 13,0 måneder kontra 7,6 måneder for de patienter, der fik CCR-behandling, hvilket er en forbedring på 5,4 måneder med en stratificeret log-rank p-værdi på 0,0025.

Behandling med azacitidin var ligeledes associeret med en reduktion i cytopenier og deres relaterede symptomer. Behandling med azacitidin førte til et reduceret behov for transfusioner med røde blodlegemer (RBC) og trombocytter. Af de patienter i azacitidingruppen, som var afhængige af transfusion af røde blodlegemer ved *baseline*, blev 45,0 % uafhængige af transfusion med røde blodlegemer under behandlingsperioden, sammenlignet med 11,4 % af patienterne i den kombinerede CCR-gruppe (en statistisk signifikant (p < 0,0001) forskel på 33,6 % (95 % CI = 22,4; 44,6)). Hos de patienter, som var afhængige af transfusion med røde blodlegemer ved *baseline*, og som blev uafhængige, var den mediane varighed af transfusionsuafhængigheden med røde blodlegemer 13 måneder i azacitidingruppen.

Responsen blev vurderet af investigatoren eller af den uafhængige evalueringskomité (*Independent Review Committee*, IRC). Samlet respons (komplet remission [CR]+ partiel remission [PR], som fastlagt af investigatoren, var 29 % i azacitidingruppen og 12 % i den kombinerede CCR-gruppe (p = 0,0001). Samlet respons (CR + PR), som fastlagt af den uafhængige evalueringskomité (IRC) i undersøgelsen AZA PH GL 2003 CL 001, var 7 % (12/179) i azacitidingruppen sammenlignet med 1 % (2/179) i den kombinerede CCR-gruppe (p = 0,0113). Forskellene mellem IRC’er og investigatorens vurderinger af respons var en konsekvens af kriterierne i den internationale arbejdsgruppe (*International Working Group*, IWG), som kræver forbedring i perifere blodtællinger og opretholdelse af disse forbedringer i mindst 56 dage. En overlevelsesfordel blev ligeledes påvist hos patienter, som ikke havde opnået et komplet/partielt respons efter behandling med azacitidin.

Hæmatologisk forbedring (større eller mindre), som fastlagt af den uafhængige evalueringskomité (IRC), blev opnået hos 49 % af de patienter, som fik azacitidin, sammenlignet med 29 % af de patienter, som blev behandlet med kombineret CCR (p < 0,0001).

Hos patienter med en eller flere cytogenetiske anomalier ved *baseline* var procentdelen af de patienter, som opnåede større cytogenetisk respons, ens i azacitidingruppen og den kombinerede CCR-gruppe. Mindre cytogenetisk respons var statistisk signifikant (p = 0,0015) højere i azacitidingruppen (34 %) sammenlignet med den kombinerede CCR‑gruppe (10 %).

*Voksen population i alderen 65 år og derover med AML med > 30 % knoglemarvsblaster* Resultaterne vist nedenfor udgør *intent-to-treat*-populationen undersøgt i AZA-AML-001 (se pkt. 4.1 for den godkendte indikation).

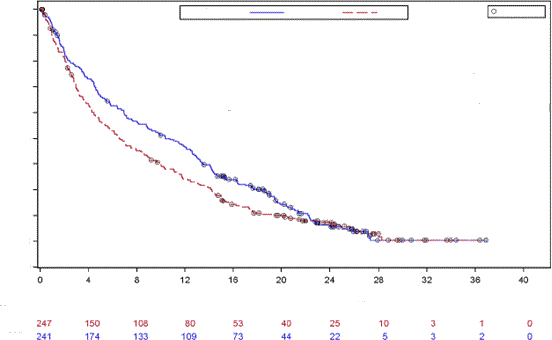
Azacitidins virkning og sikkerhed blev undersøgt i et internationalt, kontrolleret, åbent fase III- multicenterstudie med parallelle grupper hos patienter i alderen 65 år og derover med nydiagnosticeret *de novo* eller sekundær AML med > 30 % knoglemarvsblaster i henhold til WHO-klassifikationen, som ikke var egnede til HSCT. Azacitidin plus BSC (n = 241) blev sammenlignet med CCR. CCR bestod af BSC alene (n = 45), lavdosis-cytarabin plus BSC (n = 158) eller standard intensiv kemoterapi med cytarabin og antracyklin plus BSC (n = 44). Patienterne blev tildelt 1 ud af de 3 CCR'er af deres læge før randomisering. Patienterne fik det tildelte behandlingsprogram, hvis de ikke blev randomiseret til azacitidin. Som en del af inklusionskriterierne skulle patienterne have en ECOG-præstationsstatus på 0‑2 og intermediær eller lav risiko for cytogenetiske anomalier. Det primære endepunkt i studiet var samlet overlevelse.

Azacitidin blev administreret med en dosis på 75 mg/m2/dag s.c. i 7 dage efterfulgt af en hvileperiode på 21 dage (28 dages behandlingscyklus) i mediant 6 cyklusser (interval 1‑28), patienter, der kun fik BSC, fik mediant 3 cyklusser (interval 1‑20), patienter med lavdosis-cytarabin mediant 4 cyklusser (interval 1‑25) og patienter i behandling med standard intensiv kemoterapi mediant 2 cyklusser (interval 1‑3, induktionscyklus plus 1 eller 2 konsolideringscyklusser).

De individuelle *baseline*-parametre var sammenlignelige mellem grupperne med azacitidin og CCR. Medianalderen var 75,0 år (interval 64‑91 år), 75,2 % var kaukasiere, og 59,0 % var mænd. Ved *baseline* blev 60,7 % klassificeret til at have AML uden nærmere specifikation, 32,4 % havde AML med myelodysplasi-relaterede ændringer, 4,1 % havde behandlingsrelaterede myeloide neoplasmer, og 2,9 % havde AML med tilbagevendende genetiske anomalier i henhold til WHO-klassifikationen.

I ITT-analysen med 488 patienter (241 azacitidin og 247 CCR) blev behandling med azacitidin forbundet med en median overlevelse på 10,4 måneder *versus* 6,5 måneder for patienter i behandling med CCR, en forskel på 3,8 måneder, med en stratificeret log-rank p-værdi på 0,1009 (2-sidet). *Hazar*d ratio for behandlingsvirkning var 0,85 (95 % CI = 0,69; 1,03). Overlevelsesrate efter et år var 46,5 % hos patienter i behandling med azacitidin *versus* 34,3 % hos patienter, der fik CCR.

Overlevelsessandsynlighed



1,0

Behandling

Azacitidin

CCR

Censureret

0,9

0,8

0,7

Ustratificeret log-rank=0,0829, stratificeret log-rank p=0,1009 Median overlevelse: Azacitidin=10,4 (8,0; 12,7), CCR=6,5 (5,0; 8,6) Hændelser N (%): Azacitidin=193 (80,1), CCR=201 (81,4) Censureret N (%): Azacitidin=48 (19,9), CCR= 46(18,6) Ustratificeret HR=0,84 [95 % CI: 0,69 – 1,02], stratificeret HR=0,85 [95 % CI: 0,69 – 1,03]

0,6

0,5

0,4

0,3

0,2

0,1

0,0

Tid (måneder) fra randomisering

Antal med risiko CCR

Azacitidin

Cox-PH-modellen justeret for præspecificerede prognostiske faktorer ved baseline definerede en HR for azacitidin *versus* CCR på 0,80 (95 % CI = 0,66; 0,99; p = 0,0355).

Selvom studiet ikke havde styrke til at vise en statistisk signifikant forskel ved sammenligning af azacitidin med præselektions-CCR-behandlingsgrupperne, var overlevelsesfordelen ved azacitidin desuden længere ved sammenligning med CCR-behandlingsmulighederne BSC alene, lavdosis-cytarabin plus BSC, og den var sammenlignelig med standard intensiv kemoterapi plus BSC.

I alle de præspecificerede undergrupper [alder (< 75 år og ≥ 75 år), køn, race, ECOG-præstationsstatus (0 eller 1 og 2), cytogenetisk risiko ved *baseline* (intermediær og ringe), geografisk region, WHO- klassifikation af AML (herunder AML med myelodysplasi-relaterede ændringer), antallet af hvide blodlegemer ved *baseline* (≤ 5 × 109/l og > 5 × 109/l), knoglemarvsblaster ved *baseline* (≤ 50 % og > 50 %) samt tidligere MDS] var der en tendens til en OS-fordel for azacitidin. I enkelte præspecificerede undergrupper nåede OS HR statistisk signifikans, herunder hos patienter med lillecytogenetisk risiko, patienter med AML med myelodysplasi-relaterede ændringer, patienter < 75 år, kvindelige patienter og hvide patienter.

Hæmatologisk og cytogenetisk respons blev vurderet af investigatoren og af IRC med sammenlignelige resultater. Den samlede responsrate (fuldstændig remission [CR] + fuldstændig remission med ufuldstændig genetablering af antal blodlegemer [CRi]) bedømt af IRC var 27,8 % i gruppen med azacitidin og 25,1 % i den kombinerede CCR-gruppe (p = 0,5384). Hos patienter, der opnåede CR eller CRi, var den mediane remissionsvarighed 10,4 måneder (95 % CI = 7,2; 15,2) for azacitidingruppen og 12,3 måneder (95 % CI = 9,0; 17,0) for CCR-gruppen. Der blev også vist overlevelsesfordel hos patienter, der ikke havde opnået et fuldstændigt respons, for azacitidin, sammenlignet med CCR.

Behandling med azacitidin forbedrede de perifere blodtal og førte til et nedsat behov for transfusion af røde blodlegemer og blodplader. En patient blev anset for at være afhængig af transfusion af røde blodlegemer eller blodplader ved *baseline*, hvis personen havde fået en eller flere transfusioner af røde blodlegemer eller blodlegemer i løbet af de 56 dage (8 uger) hhv. under eller før randomisering. En patient blev anset for ikke at være afhængig af transfusion af røde blodlegemer eller blodplader i løbet af behandlingsperioden, hvis personen ikke havde fået transfusion af hhv. røde blodlegemer eller blodplader i løbet af nogen af de fortløbende 56 dage i rapporteringsperioden.

Ud af patienterne i azacitidingruppen, som var afhængige af transfusion af røde blodlegemer ved *baseline*, blev 38,5 % (95 % CI = 31,1; 46,2) uafhængige af transfusion af røde blodlegemer i løbet af behandlingsperioden, sammenlignet med 27,6 % (95 % CI = 20,9; 35,1) af patienterne i de kombinerede CCR-grupper. Hos patienter, der var afhængige af transfusion af røde blodlegemer ved *baseline*, og som opnåede transfusionsuafhængighed i løbet af behandlingen, var den mediane varighed af transfusionsuafhængigheden af røde blodlegemer 13,9 måneder i azacitidingruppen, og det blev ikke opnået i CCR-gruppen.

Ud af patienterne i azacitidingruppen, som var afhængige af transfusion af blodplader ved *baseline*, blev 40,6 % (95 % CI = 30,9; 50,8) uafhængige af transfusion af blodplader i løbet af behandlingsperioden, sammenlignet med 29,3 % (95 % CI = 19,7; 40,4) af patienterne i de kombinerede CCR-grupper. Hos patienter, der var afhængige af transfusion af blodplader ved *baseline*, og som opnåede transfusionsuafhængighed i løbet af behandlingen, var den mediane varighed af transfusionsuafhængigheden af blodplader 10,8 måneder i azacitidingruppen, og 19,2 måneder i CCR-gruppen.

Sundhedsrelateret livskvalitet (*Health- Related Quality of Life*, HRQoL) blev vurderet ved hjælp af *European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-C30). HRQoL-data kunne analyseres for en undergruppe af hele studiepopulationen. Selvom der er begrænsninger i analysen, tyder de tilgængelige data på, at patienterne ikke oplever betydelige forringelser i livskvalitet under behandling med azacitidin.

*Pædiatrisk population*

AZA-JMML-001-studiet var et fase 2, internationalt, åbent multicenter-studie til evaluering azacitidins farmakokinetik, farmakodynamik, sikkerhed og aktivitet forud for HSCT hos pædiatriske patienter med nyligt diagnosticeret fremskreden MDS eller JMML. Det primære mål med det kliniske studie var at evaluere azacitidins virkning på responsraten ved cyklus 3, dag 28.

Patienter (MDS, n = 10; JMML, n = 18, 3 måneder til 15 år; 71 % mandlige) blev behandlet med intravenøs azacitidin 75 mg/m², dagligt på dag 1‑7 i en 28‑dages cyklus i mindst 3 cyklusser og højst 6 cyklusser.

Inklusion i MDS-studiearmen blev stoppet efter 10 MDS-patienter på grund af manglende virkning: Der blev ikke registreret nogen bekræftet respons hos disse 10 patienter.

I JMML-studiearmen blev 18 patienter (13 PTPN11, 3 NRAS, 1 KRAS somatiske mutationer og 1 klinisk diagnose med neurofibromatose type 1 [NF-1]) inkluderet. Seksten patienter gennemførte 3 behandlingscyklusser og 5 af dem gennemførte 6 cyklusser. I alt 11 JMML-patienter havde en bekræftet klinisk respons ved cyklus 3, dag 28, af disse 11 personer havde 9 (50 %) personer en bekræftet klinisk respons (3 personer med cCR og 6 personer med cPR). Blandt kohorten af JMML-patienter, der blev behandlet med azacitidin, havde 7 (43,8 %) patienter en vedvarende trombocytrespons (tal ≥ 100 × 109/l), og 7 (43,8 %) patienter krævede transfusioner ved HSCT. 17 af 18 patienter fortsatte med HSCT.

På grund af studiedesignet (lille patientantal og forskellige modsigende faktorer) kan det ikke ud fra dette kliniske studie konkluderes, om azacitidin før HSCT forbedrer overlevelsesresultatet hos JMMLpatienter.

AZA-AML-004-studiet var et fase 2, åbent multicenter-studie til evaluering af azacitidins sikkerhed, farmakodynamik og virkning sammenlignet med ingen kræftbehandling hos børn og unge voksne med AML i molekylært recidiv efter CR1.

Syv patienter (medianalder 6,7 år [interval 2‑12 år] 71,4 % mænd) blev behandlet med intravenøs azacitidin 100 mg/m², dagligt på dag 1‑7 i hver 28-dages cyklus i højst 3 cyklusser.

Fem patienter blev undersøgt for minimal restsygdom (MRD) på dag 84, hvor 4 havde opnået enten molekylær stabilisering (n = 3) eller molekylær forbedring (n = 1), og 1 patient udviklede klinisk recidiv. Seks ud af 7 patienter (90 % [95% CI = 0,4, 1,0]) behandlet med azacitidin gennemgik hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT).

Azacitidins virkning hos pædiatriske AML-patienter er ikke klarlagt grundet den lille populationsstørrelse.

Se pkt. 4.8 for sikkerhedsoplysninger.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter subkutan administration af en enkelt dosis på 75 mg/m2 blev azacitidin hurtigt absorberet med peak-plasma-koncentrationer på 750 ± 403 ng/ml ½ time efter dosering (det første prøvetagningstidspunkt). Den absolutte biotilgængelighed af azacitidin efter subkutan administration i forhold til intravenøs administration (enkeltdoser på 75 mg/m2) var ca. 89 % baseret på arealet under kurven (AUC).

Efter subkutan administration af azacitidin var arealet under kurven og den maksimale plasmakoncentration (Cmax) omtrent proportionale inden for dosisintervallet 25 til 100 mg/m2.

Fordeling

Efter intravenøs administration var det gennemsnitlige fordelingsvolumen 76 ± 26 l og systemisk clearance var 147 ± 47 l/t.

Biotransformation

På baggrund af *in vitro-*data ser azacitidinmetabolismen ikke ud til at være medieret af CYP- isoenzymer (CYP’er), UDP-glucuronosyltransferaser (UGT’er), sulfotransferaser (SULT’er) eller glutathiontransferaser (GST’er).

Azacitidin undergår spontan hydrolyse og deaminering medieret af cytidindeaminase. I S9‑fraktioner fra human lever var dannelsen af metabolitter uafhængig af NADPH, hvilket antyder, at azacitidin- metabolisme ikke er medieret af CYP-isoenzymer. En *in vitro*-undersøgelse af azacitidin med dyrkede, humane hepatocytter indikerer, at azacitidin ikke inducerer CYP1A2, 2C19 eller 3A4 eller 3A5 ved koncentrationer på 1,0 µM til 100 µM (dvs. op til ca. 30 gange højere end klinisk tilgængelige koncentrationer). I undersøgelser til vurdering af hæmning af en serie CYP-isoenzymer (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4) fremkaldte azacitidin op til 100 µM ikke hæmning. Derfor er det usandsynligt, at azacitidin inducerer eller hæmmer CYP-isoenzymer ved klinisk opnåelige plasmakoncentrationer.

Elimination

Azacitidin udskilles hurtigt fra plasma med en gennemsnitlig elimineringshalveringstid (t½) efter subkutan administration på 41 ± 8 minutter. Der forekommer ingen akkumulering efter subkutan indgivelse af 75 mg/m2 azacitidin én gang dagligt i 7 dage. Urinudskillelse er den primære elimineringsvej for azacitidin og/eller dets metabolitter. Efter intravenøs og subkutan administration af 14C-azacitidin, blev hhv. 85 og 50 % af den administrerede radioaktivitet genfundet i urin, mens < 1 % blev genfundet i fæces.

Særlige populationer

Virkningerne af nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2), køn, alder eller race på azacitidins farmakokinetiske egenskaber er ikke blevet formelt undersøgt.

*Pædiatrisk population*

I AZA-JMML-001-studiet blev den farmakokinetiske analyse bestemt ud fra 10 MDS- og 18 JMML-pædiatriske patienter på dag 7 i cyklus 1 (se pkt. 5.1). Medianalderen (interval) for MDS-patienterne var 13,3 (1,9-15) år og 2,1 (0,2-6,9) år for JMML-patienter.

Efter intravenøs administration af en dosis på 75 mg/m2 nåede azacitidin hurtigt Cmax inden for 0,083 timer i både MDS- og JMML-populationerne. Det geometriske gennemsnitlige Cmax var 1797,5 og 1066,3 ng/mL, og det geometriske gennemsnitlige AUC0-∞ var henholdsvis 606,9 og 240,2 ng•t/mL for MDS- og JMML-patienterne. Det geometriske gennemsnitlige distributionsvolumen hos MDS- og JMML-personer var henholdsvis 103,9 og 61,1 L. Det viste sig, at den samlede plasmaeksponering for azacitidin var højere hos MDS-personer; dog blev der observeret moderat til høj variation mellem patienterne for både AUC og Cmax.

Den geometriske gennemsnitlige t½ var 0,4 og 0,3 timer, og den geometriske gennemsnitlige *clearance* var henholdsvis 166,4 og 148,3 l/t for MDS og JMML.

Farmakokinetiske data fra AZA-JMML-001-studiet blev lagt sammen og sammenlignet med farmakokinetiske data fra 6 voksne personer med MDS, der fik administreret 75 mg/m2 azacitidin intravenøst i AZA-2002-BA-002-studiet. Gennemsnitlig Cmax og AUC0-t for azacitidin var ens mellem voksne patienter og pædiatriske patienter efter intravenøs administration (henholdsvis 2750 ng/ml *versus* 2841 ng/ml og 1025 ng•t/ml *versus* 882,1 ng•t/ml).

I AZA-AML-004-studiet blev den farmakokinetiske analyse bestemt ud fra 6 af de 7 pædiatriske patienter, som havde mindst én målbar farmakokinetisk koncentration efter dosis (se pkt. 5.1). AML‑patienternes medianalder (interval) var 6,7 (2-12) år.

Efter flere doser på 100 mg/m2 var det geometriske gennemsnit for Cmax og AUC0-tau i cyklus 1 på dag 7 hhv. 1557 ng/ml og 899,6 ng•t/ml, hvor der blev observeret høj variabilitet imellem forsøgspersonerne (CV% på hhv. 201,6 % og 87,8 %). Azacitidin nåede hurtigt Cmax med en median tid på 0,090 timer efter intravenøs administration og faldt med den geometriske gennemsnitlige t1/2 på 0,380 timer. Den geometriske gennemsnitlige *clearance* og fordelingsvolumen var hhv. 127,2 l/t og 70,2 l.

Den farmakokinetiske (azacitidin) eksponering observeret hos børn med AML ved molekylært recidiv efter CR1 var i overensstemmelse med eksponeringen fra puljede data fra 10 børn med MDS og 18 børn med JMML og ligeledes i overensstemmelse med azacitidin-eksponering hos voksne med MDS.

Nedsat nyrefunktion

Nedsat nyrefunktion har ingen større indvirkning på den farmakokinetiske eksponering af azacitidin efter subkutane enkeltdoser og gentagne doser. Efter subkutan administration af en enkelt dosis på 75 mg/m2 var de gennemsnitlige eksponeringsværdier (AUC og Cmax) forhøjet med hhv. 11‑21 %, 15‑27 % og 41‑66 % hos personer med let, moderat og svært nedsat nyrefunktion, sammenlignet med personer med normal nyrefunktion. Eksponeringen var imidlertid inden for det samme generelle eksponeringsinterval som hos personer med normal nyrefunktion. Azacitidin kan administreres til patienter med nedsat nyrefunktion uden indledende dosisjustering, hvis disse patienter monitoreres for toksicitet, da azacitidin og/eller dets metabolitter primært udskilles af nyrerne.

Farmakogenomik

Virkningen af kendte cytidindeaminase-polymorfismer på metabolismen af azacitidin er ikke formelt undersøgt.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Azacitidin inducerer både genmutationer og kromosomale forandringer i cellesystemer hos bakterier og pattedyr *in vitro.* Azacitidins potentielle karcinogenicitet blev evalueret hos mus og rotter.

Azacitidin inducerede tumorer i det hæmatopoietiske system hos hunmus, når det blev administreret intraperitonealt 3 gange om ugen i 52 uger. Der sås en øget incidens af tumorer i det lymferetikulære system, lunge, brystvorte og hud hos mus, der blev behandlet med azacitidin, administreret intraperitonealt i 50 uger. En tumorgenicitetsundersøgelse hos rotter afslørede en øget incidens af testikeltumorer.

Tidlige embryotoksicitetsundersøgelser hos mus afslørede en frekvens på 44 % af intrauterin embryo- død (øget resorption) efter en intraperitoneal enkeltinjektion af azacitidin under organogenesen. Der blev påvist udviklingsanomalier i hjernen hos mus, der fik azacitidin ved eller før lukningen af den hårde gane. Azacitidin forårsagede ingen uønskede virkninger hos rotter, når det blev givet før implantation, men det var klart embryotoksisk, når det blev givet under organogenesen.

Fosteranomalier under organogenesen hos rotter omfattede: Anomalier i centralnervesystemet (exencefali, encefalocele), ekstremitetsanomalier (mikromeli, klumpfod, syndaktyli, oligodaktyli) og andre (mikroftalmi, mikrognati, gastroskise, ødem og ribbensanomalier).

Administration af azacitidin til hanmus inden parring med ubehandlede hunmus resulterede i nedsat fertilitet og tab af afkom i løbet af den efterfølgende embryonale og postnatale udvikling. Behandling af hanrotter resulterede i reduceret vægt af testes og epididymides, reduceret sædcelletal, reducerede graviditetsrater, en stigning i anormale embryoer og øget tab af embryoer hos parrede hunrotter (se pkt. 4.4).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Mannitol (E421)

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet hætteglas med pulver

3 år

Efter rekonstitution

Når Azacitidine "Zentiva"rekonstitueres med vand til injektionsvæsker, som ikke er nedkølet, er der påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug efter opbevaring af det rekonstituerede lægemiddel ved 25 °C i 60 minutter og ved 2 °C til 8 °C i 8 timer.

Opbevaringstiden for det rekonstituerede lægemiddel kan forlænges ved rekonstitution med nedkølet (2 °C til 8 °C) vand til injektionsvæsker. Når Azacitidine "Zentiva"rekonstitueres med nedkølet (2 °C til 8 °C) vand til injektionsvæsker, er der påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug efter opbevaring af det rekonstituerede lægemiddel ved 2 °C til 8 °C i 22 timer*.*

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør det rekonstituerede produkt anvendes øjeblikkeligt. Hvis det ikke anvendes øjeblikkeligt, er opbevaringstider og opbevaringsforhold efter rekonstitution og inden anvendelse brugerens ansvar og må ikke overstige 8 timer ved 2 °C til 8 °C, når det rekonstitueres med vand til injektionsvæsker, som ikke er nedkølet, og ikke over 22 timer ved 2 °C til 8 °C, når det rekonstitueres med nedkølet (2 °C til 8 °C) vand til injektionsvæsker.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Uåbnet hætteglas med pulver

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Rekonstitueret suspension

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Type I klart hætteglæs, lukket med en mørkegrå chlorbutylfluorotecbelagt gummiprop eller mørkegrå bromobutyl, omniflex-belagt lyofilisert gummipropp med et enkelt spor og en "flip-off" aluminumsforsegling.

Pakningsstørrelser: 1 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Anbefalinger for sikker håndtering

Azacitidine "Zentiva"er et cytotoksisk lægemiddel, og som det er tilfældet med andre potentielt toksiske stoffer, bør der udvises forsigtighed ved håndtering og klargøring af azacitidinsuspensioner. Der skal anvendes procedurer for korrekt håndtering og destruktion af anticancer-lægemidler.

Skyl øjeblikkeligt og grundigt med sæbe og vand, hvis rekonstitueret Azacitidine "Zentiva"kommer i kontakt med huden. Skyl grundigt med vand, hvis azacitidin kommer i kontakt med slimhinderne.

Rekonstitutionsprocedure

Azacitidine "Zentiva"skal rekonstitueres med vand til injektionsvæsker. Opbevaringstiden for det rekonstituerede lægemiddel kan forlænges ved rekonstitution med nedkølet (2 °C til 8 °C) vand til injektionsvæsker. Detaljer om opbevaring af det rekonstituerede præparat gives nedenunder.

1. Følgende utensilier skal forberedes:

Hætteglas med azacitidin; hætteglas med vand til injektionsvæsker; usterile undersøgelseshandsker; alkoholservietter; 5 ml injektionssprøjte(r) med kanyle(r).

1. Træk 4 ml vand til injektionsvæsker op i sprøjten og sørg for at tømme eventuel luft ud af sprøjten.
2. Før kanylen på sprøjten med vand til injektionsvæsker gennem gummiproppen på hætteglasset med azacitidin, og injicér 4 ml vand til injektionsvæsker i hætteglasset.
3. Når sprøjten og kanylen er fjernet, skal hætteglasset rystes kraftigt, indtil der opnås en ensartet, uklar suspension. Hver ml suspension vil efter rekonstitution indeholde 25 mg azacitidin (100 mg/4 ml). Det rekonstituerede produkt er en ensartet, uklar suspension, uden agglomerater. Suspensionen skal bortskaffes, hvis den indeholder store partikler eller agglomerater.

Suspensionen må ikke filtreres efter rekonstitution, da filtrering kan fjerne det aktive stof. Bemærk, at der findes filtre i nogle adaptere, *spikes* og lukkede systemer, hvorfor sådanne systemer ikke må anvendes til administration af lægemidlet efter rekonstitution.

1. Gummiproppen skal renses, og der isættes en ny sprøjte med kanyle i hætteglasset. Hætteglasset skal nu vendes om. Sørg for, at nålespidsen er under væskeniveauet. Stemplet trækkes nu tilbage for at trække den nødvendige mængde lægemiddel til den korrekte dosis op. Sørg for at tømme eventuel luft ud af sprøjten. Sprøjten med kanylen fjernes nu fra hætteglasset og kanylen bortskaffes.
2. En ny subkutan kanyle (anbefalet 25 gauge) skal nu sættes godt fast på sprøjten. For at reducere forekomsten af lokale reaktioner på injektionsstedet, bør man undgå at presse suspension ud af kanylen før injektionen.
3. Når mere end 1 hætteglas er nødvendigt, gentages alle overstående trin til klargøring af suspensionen. Ved doser, der kræver mere end 1 hætteglas, bør dosen opdeles ligeligt (f.eks. dosis 150 mg = 6 ml, 2 sprøjter med 3 ml i hver sprøjte). På grund af tilbageholdelse i hætteglasset og kanylen kan det muligvis ikke lade sig gøre at trække al suspensionen ud af hætteglasset.
4. Indholdet af doseringssprøjten skal resuspenderes umiddelbart inden administration. Sprøjten, der er fyldt med rekonstitueret suspension, skal have op til 30 minutter før administration til at nå en temperatur på ca. 20 °C-25 °C. Hvis der er forløbet mere end 30 minutter, bør suspensionen bortskaffes på korrekt vis, og en ny dosis klargøres. Sprøjten resuspenderes ved at den rulles kraftigt mellem håndfladerne, indtil der opnås en ensartet, uklar suspension.

Suspensionen skal bortskaffes, hvis den indeholder store partikler eller agglomerater.

Beregning af en individuel dosis

Den samlede dosis i forhold til legemsoverfladeareal (*Body Surface Area,* BSA) kan beregnes som følger:

Samlet dosis (mg) = Dosis (mg/m2) x BSA(m2)

Følgende tabel er kun et eksempel på, hvordan individuelle azacitidindoser beregnes baseret på en gennemsnitlig BSA-værdi på 1,8 m2.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Dosis mg/m2 *(% af anbefalet startdosis)* | Samlet dosis baseret på en BSA-værdi på  1,8 m2 | Antal nødvendige hætteglas | Samlet påkrævet volumen af rekonstitueret  suspension |
| 75 mg/m2 (100 %) | 135 mg | 2 hætteglas | 5,4 ml |
| 37,5 mg/m2 (50 %) | 67,5 mg | 1 hætteglas | 2,7 ml |
| 25 mg/m2 (33 %) | 45 mg | 1 hætteglas | 1,8 ml |

Administration

Rekonstitueret Azacitidine "Zentiva"bør injiceres subkutant (indfør kanylen ved en vinkel på 45-90°) med en 25 gauge-kanyle i overarmen, låret eller maven.

Doser på over 4 ml bør injiceres på to separate steder.

Der bør skiftes mellem injektionsstederne. Nye injektioner bør indgives mindst 2,5 cm fra det forrige injektionssted og aldrig i områder, hvor vævet er ømt, blodunderløbent, rødt eller hårdt.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Zentiva k.s.

U kabelovny 130

102 37 Prag 10

Tjekkiet

**Repræsentant**

Zentiva Denmark ApS

Høffingsvej 34

2500 Valby

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

62157

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

6. maj 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

17. oktober 2024