

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Azacitidine Zentiva 25 mg/ml pulver til injeksjonsvæske, suspensjon

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjonsvæske, suspensjon

Hvitt frysetørret pulver.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Azacitidine Zentiva er indisert til behandling av voksne som ikke kvalifiserer for hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT) med:

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

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

#### Dosering

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

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

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

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

### Laboratorieprøver

Leverfunksjonsprøver, serumkreatinin og serumbikarbonat bør bestemmes før behandlingen innledes og før hver behandlingssyklus. Fullstendige blodtelling er utføres før behandlingen innledes og etter behov for å kunne overvåke respons og toksisitet, men som et minimum før hver behandlingssyklus.

### Dosejustering grunnet hematologisk toksisitet

Hematologisk toksisitet defineres som den laveste verdien som nås (nadir) i en gitt syklus dersom blodplattetallet er  $\leq 50,0 \times 10^9/l$ , og/eller absolutt nøytrofilitall (*Absolute Neutrophil Count, ANC*) er  $\leq 1 \times 10^9/l$ .

Restitusjon defineres som en økning i cellelinjene hvor hematologisk toksisitet ble observert, på minst halve differansen av nadirverdien og utgangsverdien pluss nadirverdi (dvs. blodverdi ved restitusjon  $\geq$  nadirverdi +  $(0,5 \times [\text{baseline} - \text{nadirverdi}]$ ).

*Pasienter uten reduksjon i blodverdier ved baseline (dvs. hvite blodceller (White Blood Cells, WBC)  $\geq 3,0 \times 10^9/l$  og ANC  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , og blodplater  $\geq 75,0 \times 10^9/l$ ) før første behandling*

Hvis hematologisk toksisitet blir observert etter behandling med Azacitidine Zentiva bør neste behandlingssyklus utsettes inntil blodplattetallet og ANC er restituert. Dosejustering er ikke nødvendig dersom restitusjon oppnås innen 14 dager. Hvis restitusjon ikke er oppnådd innen 14 dager bør imidlertid dosen justeres i henhold til følgende tabell. Etter dosejustering bør syklusens varighet returneres til 28 dager.

| Syklus-Nadirverdier     |                                | Dose i neste syklus hvis restitusjon* ikke er oppnådd innen 14 dager (%) |
|-------------------------|--------------------------------|--|
| ANC ( $\times 10^9/l$ ) | Blodplater ( $\times 10^9/l$ ) |  |
| $\leq 1,0$              | $\leq 50,0$                    | 50 %   |
| $> 1,0$                 | $> 50,0$                       | 100 %  |

\*Restitusjon = verdi  $\geq$  nadirverdi +  $(0,5 \times [\text{baseline} - \text{nadirverdi}]$ )

*Pasienter med reduksjon i blodverdier ved utgangspunktet (dvs. WBC  $< 3,0 \times 10^9/l$ , ANC  $< 1,5 \times 10^9/l$ , eller blodplater  $< 75,0 \times 10^9/l$ ) før første behandling*

Dersom senkningen i WBC, ANC eller blodplater etter behandling med Azacitidine Zentiva er  $\leq 50$  % eller større enn 50 %, men med en forbedring i hvilken som helst cellelinje-differensiering i forhold til før behandlingen, bør neste syklus ikke utsettes, og ingen justering av dosen utføres.

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

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

\*Restitusjon = verdi  $\geq$  nadirverdi +  $(0,5 \times [\text{utgangsverdi} - \text{nadirverdi}]$ )

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

### Spesielle pasientpopulasjoner

#### Eldre

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

Azacididin kan administreres av pasienter med nedsatt nyrefunksjon uten justering av startdosen (se pkt. 5.2). Dosen bør reduseres med 50 % i neste syklus dersom serumbikarbonat-nivåene uforklarlig reduseres til under 20 mmol/l. Hvis uforklarlige økninger i serumkreatinin eller blodureanitrogen (BUN) til  $\geq$  to ganger over utgangsnivåer og over øvre grense for normalverdier (ULN) inntreffer, bør neste syklus utsettes inntil verdiene returnerer til normalen eller baseline, og dosen bør reduseres med 50 % i den neste behandlingssyklusen (se pkt. 4.4).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

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

#### *Pediatrisk populasjon*

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

#### Administrasjonsmåte

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

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

### **4.3 Kontraindikasjoner**

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

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Hematologisk toksisitet

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

#### Nedsatt leverfunksjon

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

#### Nedsatt nyrefunksjon

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

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

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

#### Laboratorieprøver

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

#### Hjerte- og lungesykdommer

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

#### Nekrotiserende fasciitt

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

#### Tumorlysesyndrom

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

#### Differensieringssyndrom

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

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

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

Klinisk signifikante hemmende eller induserende effekter av azacitidin på CYP-enzym er lite trolig (se pkt. 5.2).

Ingen formelle interaksjonsstudier med azacitidin er blitt utført.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Fertile kvinner / prevensjon hos menn og kvinner

Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon under og i minst 6 måneder etter behandlingen. Menn skal rådes til å

ikke gjøre en kvinne gravid under behandling og må bruke sikker prevensjon under og i minst 3 måneder etter behandlingen.

#### Graviditet

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

#### Amming

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

#### Fertilitet

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

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

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

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

*Voksen populasjon med MDS, CMML og AML (20-30 % margblaster)*

Bivirkninger som anses å være mulig eller sannsynligvis relatert til administreringen av Azacitidine Zentiva har inntruffet hos 97 % av pasienter.

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

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

*Voksen populasjon som er 65 år eller eldre med AML med > 30 % margblaster*

De vanligste alvorlige bivirkningene ( $\geq 10$  %) notert i AZA-AML-001 i behandlingsarmen med azacitidin inkluderte febril nøytropeni (25,0 %), pneumoni (20,3 %) og pyreksi (10,6 %). Andre mindre hyppig rapporterte alvorlige bivirkninger i behandlingsarmen med azacitidin inkluderte sepsis (5,1 %), anemi (4,2 %), nøytrophen sepsis (3,0 %), urinveisinfeksjon (3,0 %), trombocytopeni (2,5 %), nøytropeni (2,1 %), cellulitt (2,1 %), svimmelhet (2,1 %) og dyspné (2,1 %).

De mest vanlige rapporterte ( $\geq 30$  %) bivirkningene ved behandling med azacitidin var gastrointestinale hendelser inkludert forstoppelse (41,9 %), kvalme (39,8 %) og diaré (36,9 %) (vanligvis grad 1-2), generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet inkludert pyreksi (37,7 %; vanligvis grad 1-2) og hematologiske hendelser inkludert febril nøytropeni (32,2 %) og nøytropeni (30,1 %) (vanligvis grad 3-4).

## Bivirkningstabell

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

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

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

| Organklassesystem  | Svært vanlige  | Vanlige   | Mindre vanlige            | Sjeldne           | Ikke kjent                              |
|--|--|---|---------------------------|-------------------|---|
| <b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>   | pneumoni*(inkludert bakterierell, viral og sopp), nasofaryngitt  | sepsis* (inkludert bakterierell, viral og sopp), nøytropen sepsis*, luftveisinfeksjon (inkludert øvre luftveier og bronkitt), urinveisinfeksjon, cellulitt, divertikulitt, oral soppinfeksjon, sinusitt, faryngitt, rhinitt, herpes simplex, hudinfeksjon |                           |                   | nekrotiserende fasciitt*                |
| <b>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)</b> |  |   |                           |                   | Differensierings syndrom <sup>*,a</sup> |
| <b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>  | febril nøytropeni, nøytropeni*, leukopeni, trombocytopeni, anemi | pancytopeni*, benmargssvikt   |                           |                   |   |
| <b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>   |  |   | Overfølsomhets-reaksjoner |                   |   |
| <b>Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer</b>                                 | anoreksi, redusert appetitt, hypokalemi                          | dehydrering   |                           | tumorlyse syndrom |   |
| <b>Psykiatriske lidelser</b>   | insomni  | Forvirringstilstand, angst  |                           |                   |   |
| <b>Nevrologiske sykdommer</b>  | svimmelhet, hodepine   | intrakraniell blødning*, synkope, søvnighet, letargi  |                           |                   |   |
| <b>Øyesykdommer</b>  |  | øyebldning, konjunktival blødning   |                           |                   |   |
| <b>Hjertesykdommer</b>   |  | perikardial effusjon  | perikarditt               |                   |   |

|  |   |   |  |                                |                 |
|--|---|---|--|--------------------------------|-----------------|
| <b>Karsykdommer</b>  |   | hypotensjon*,<br>hypertensjon,<br>ortostatisk<br>hypotensjon,<br>hematom  |  |                                |                 |
| <b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>    | dyspné,<br>epistakse  | pleuraeffusjon,<br>funksjonsdyspné,<br>faryngolaryngeal<br>smerte   |  | interstitiell<br>lungesykdom   |                 |
| <b>Gastrointestinale sykdommer</b>                               | diaré,<br>oppkast,<br>forstoppelse,<br>kvalme,<br>buk smerter<br>(inkludert ubehag i<br>øvre abdomen og<br>abdomen)   | gastrointestinal<br>blødning* (inkludert<br>blødning i munnen),<br>hemorroidal blødning,<br>stomatitt,<br>gingival blødning,<br>dyspepsi  |  |                                |                 |
| <b>Sykdommer i lever og galleveier</b>                           |   |   | leversvikt*,<br>progressivt<br>hepatisk koma                       |                                |                 |
| <b>Hud- og underhudssykdommer</b>                                | petekkier,<br>pruritus (inkludert<br>generalisert),<br>utslett,<br>ekchymose  | purpura,<br>alopeci,<br>urtikaria,<br>erytem,<br>makuløst utslett   | akutt febril<br>nøytrofil<br>dermatose,<br>pyoderma<br>gangrenosum |                                | Kutan vaskulitt |
| <b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>                 | artralgi,<br>muskel-/skjelett-<br>smerter (inkludert<br>rygg, skjelett og<br>ekstremiteter)   | muskelspasmer,<br>myalgi  |  |                                |                 |
| <b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>                             |   | nyresvikt*,<br>hematuri,<br>forhøyet<br>serumkreatinin  | renal tubulær<br>acidose   |                                |                 |
| <b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b> | pyreksi*,<br>fatigue,<br>asteni,<br>brystmerter,<br>erytem på<br>injeksjonsstedet,<br>smerter på<br>injeksjonsstedet,<br>reaksjoner på<br>injeksjonsstedet<br>(uspesifiserte) | blåmerker,<br>hematom,<br>indurasjon,<br>utslett,<br>pruritus,<br>betennelse,<br>misfarging,<br>nodul og blødning<br>(på injeksjonsstedet),<br>ubehag,<br>frysninger,<br>blødning på<br>kateterstedet |  | nekrose på<br>injeksjonsstedet |                 |
| <b>Undersøkelser</b>   | vekttap   |   |  |                                |                 |

\*= Fatale tilfeller er rapportert i sjeldne tilfeller

<sup>a</sup> = se pkt. 4.4

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *Hematologiske bivirkninger*

De hyppigst rapporterte ( $\geq 10\%$ ) hematologiske bivirkningene assosiert med azacitidin-behandling inkluderte anemi, trombocytopeni, nøytropeni, febril nøytropeni og leukopeni, og disse var vanligvis grad 3 eller 4. Det er en større risiko for at disse hendelsene inntreffer under de 2 første syklusene.

Etter de 2 første syklusene inntreffer de sjeldnere hos pasienter med gjenopprettet hematologisk funksjon. De fleste hematologiske bivirkningene ble tatt hånd om ved rutinemessig overvåking av fullstendige blodverdier og utsettelse av azacitidin-administreringen i neste syklus, profylaktiske antibiotika og/eller støtte med vekstfaktorer (f.eks. G-CSF) for nøytropeni og blodoverføringer for

anemi eller trombocytopeni etter behov.

#### *Infeksjoner*

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

#### *Blødninger*

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

#### *Overfølsomhet*

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

#### *Bivirkninger i hud- og underhudsvev*

Hoveddelen av bivirkninger i hud og underhud var i forbindelse med injeksjonsstedet. Ingen av disse bivirkningene førte til avslutning av behandlingen med azacitidin, og heller ikke til dosereduksjon av azacitidin i de pivotale studiene. De fleste bivirkningene inntraff i løpet av de 2 første behandlingssyklusene, og hadde en tendens til å avta i påfølgende sykluser. Subkutane bivirkninger som f.eks. utslett/betennelse/ pruritus på injeksjonsstedet og utslett, erytem og hudlesjoner kan nødvendiggjøre samtidig administrering av et annet legemiddel, som f.eks. antihistaminer, kortikosteroider og ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs). Disse bivirkningene i huden må skilles fra bløtvevsinfeksjoner, som av og til oppstår på injeksjonsstedet.

Bløtvevsinfeksjoner, inkludert cellulitt og nekrotiserende fasciitt som i sjeldne tilfeller medførte dødsfall, er rapportert med azacitidin etter markedsføring. For klinisk behandling av infeksjøs bivirkninger, se pkt. 4.8 Infeksjoner.

#### *Gastrointestinale bivirkninger*

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

#### *Nyrebivirkninger*

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

#### *Leverbivirkninger*

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

#### *Hjertehendelser*

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

#### *Eldre*

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

#### *Pediatrik populasjon*

I studie AZA-IMML-001 ble 28 pediatriske pasienter (i alderen 1 måned til under 18 år) behandlet

med azacitidin for MDS (n = 10) eller juvenil myelomonocytisk leukemi (JMML) (n = 18) (se pkt. 5.1).

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

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

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

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

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

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

## **4.9 Overdosering**

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

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

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

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

#### Virkningsmekanisme

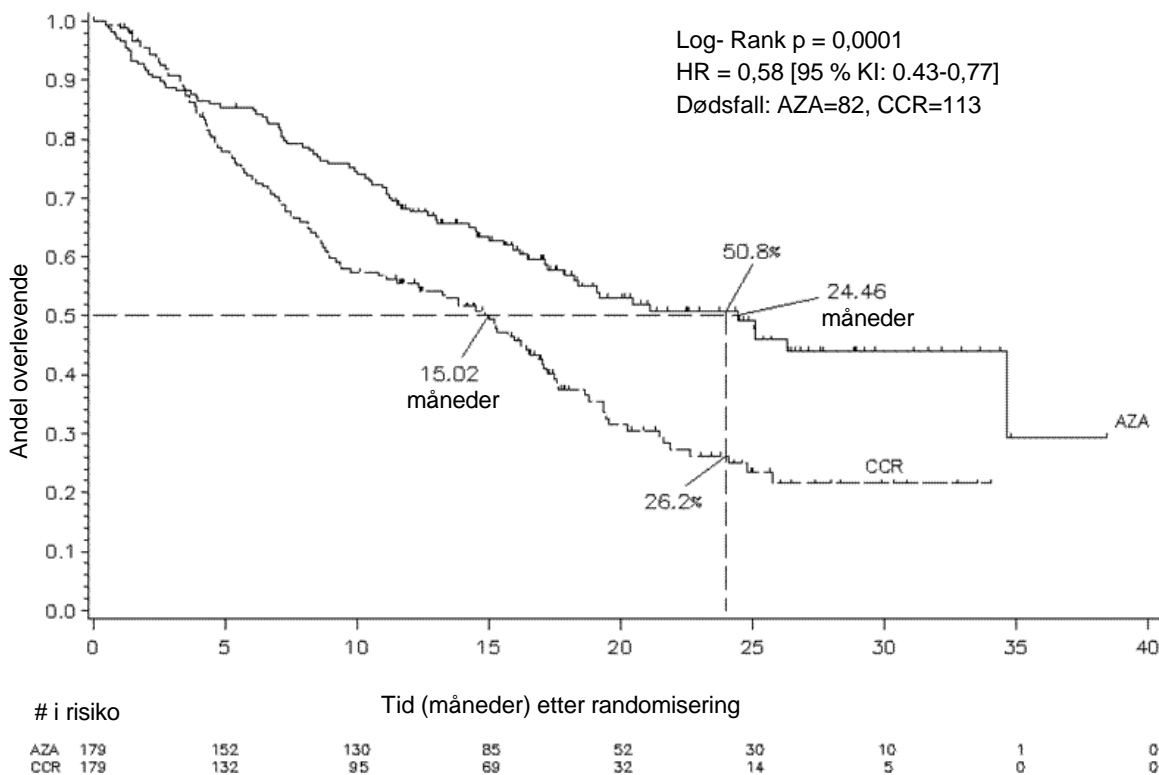
Det antas at azacitidin utøver sine antineoplastiske effekter ved flere mekanismer, inkludert cytotoxiskitet mot abnorme hematopoetiske celler i benmargen og hypometylering av DNA. De cytotoxiske effektene av azacitidin kan være et resultat av flere mekanismer, inkludert hemming av DNA, RNA og proteinsyntese,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

### Klinisk effekt og sikkerhet

Voksen populasjon (MDS, CMML og AML) (20-30 % margblaster))

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

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



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

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

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

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

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

Behandling med azacitidin ble også assosiert med en reduksjon i cytopenier og deres relaterte symptomer. Behandling med azacitidin førte til et redusert behov for transfusjon av røde blodceller (RBC) og blodplater. Av de pasientene i azacitidin-gruppen som var avhengige av RBC-transfusjon ved utgangspunktet, ble 45,0 % uavhengige av RBC-transfusjoner under behandlingsperioden, sammenlignet med 11,4 % av pasientene i den kombinerte CCR-gruppen (en statistisk sett signifikant ( $p < 0,0001$ ) forskjell på 33,6 % (95 % KI = 22,4; 44,6)). Hos pasienter som var RBC-transfusjonsavhengige ved utgangspunktet og som ble uavhengige, var median varighet av RBC-transfusjonsuavhengigheten 13 måneder i azacitidin-gruppen.

Responsen ble evaluert av utprøver eller av den uavhengige evalueringskomitéen (IRC). Samlet respons (komplett remisjon (CR) + partiell remisjon (PR=)) som fastslått av utprøver var 29 % i azacitidin-gruppen og 12 % i den kombinerte CCR-gruppen ( $p = 0,0001$ ). Samlet respons (CR + PR)

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

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

#### *Voksen populasjon som er 65 år eller eldre med AML med > 30 % margblaster*

Resultatene presentert nedenfor representerer ITT-populasjonen studert i AZA-AML-001 (se pkt. 4.1 for godkjent indikasjon).

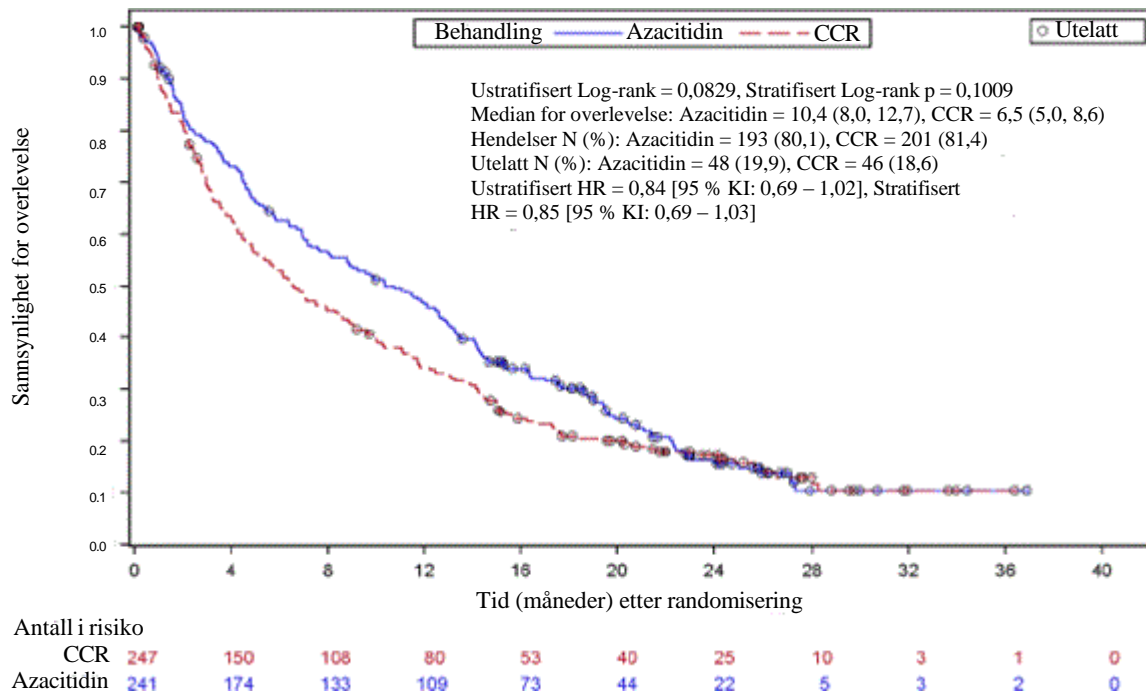
Effekten og sikkerheten av azacitidin ble studert i en internasjonal, multisenter, kontrollert, åpen, parallellgruppe, fase-3-studie hos pasienter som var 65 år eller eldre med nydiagnostisert *de novo* eller sekundær AML med > 30 % margblaster i henhold til WHO-klassifiseringen, som ikke kvalifiserte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

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

2 sykluser (spredning: 1-3, induksjonssyklus pluss 1 eller 2 konsolideringssykluser).

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

I ITT-analysen av 488 pasienter (241 azacitidin og 247 CCR) var behandling med azacitidin assosiert med en median overlevelse på 10,4 måneder versus 6,5 måneder for de som mottok CCR-behandling, en forskjell på 3,8 måneder med en stratifisert log-rank p-verdi på 0,1009 (2-sidig). Hasard-ratioen for denne behandlingseffekten var 0,85 (95 % KI: 0,69, 1,03). Verdiene for ett-årig overlevelse var 46,5 % hos pasienter som mottok azacitidin versus 34,3 % hos pasienter som mottok CCR.



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

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

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

Hematologisk og cytogenetisk respons ble evaluert av utprøver og av IRC med tilsvarende resultater. Samlet respons (komplett remisjon (CR) + komplett remisjon med ufullstendig blodverdirestitusjon

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

Behandling med azacitidin bedret perifere blodverdier og førte til et redusert behov for RBC- og blodpladettransfusjon. En pasient ble ansett å være RBC- eller blodpladettransfusjonsavhengig ved utgangspunktet, dersom vedkommende fikk én eller flere RBC- eller blodpladettransfusjoner de siste 56 dagene (8 ukene) under eller før randomisering. En pasient ble ansett å være RBC- eller blodpladettransfusjonsuavhengig i behandlingsperioden, dersom vedkommende ikke fikk noen RBC- eller blodpladettransfusjoner i løpet av en sammenhengende periode på 56 dager i rapporteringsperioden.

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

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

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

#### *Pediatrik populasjon*

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

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

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

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

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

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

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

Fem pasienter hadde minimal restsykdom (MRD) på dag 84 der 4 pasienter fikk enten molekylær stabilisering (n = 3) eller molekylær forbedring (n = 1) og 1 pasient fikk klinisk tilbakefall. Seks av 7 pasienter (90 % [95 % KI = 0,4, 1,0]) behandlet med azacitidin gjennomgikk hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT).

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

Se pkt. 4.8 for sikkerhetsinformasjon.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon

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

Arealet under kurven og maksimal plasmakonsentrasjon (C<sub>max</sub>) etter subkutan administrering av azacitidin var omtrent proporsjonale i doseområdet 25 til 100 mg/m<sup>2</sup>.

### Distribusjon

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

### Biotransformasjon

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

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

### Eliminasjon

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

### Pediatrik populasjon

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

Etter intravenøs administrasjon av en 75 mg/m<sup>2</sup> dose, nådde azacitidin raskt C<sub>max</sub> innen 0,083 timer i både MDS- og JMML-populasjonen. Det geometriske gjennomsnittet C<sub>max</sub> var 1797,5 og 1066,3 ng/ml, og det geometriske gjennomsnittet AUC<sub>0-∞</sub> var 606,9 og 240,2 ng•t/ml, for henholdsvis MDS- og JMML-pasienter. Det geometriske gjennomsnittsvolumet av distribusjon hos MDS- og JMML-pasienter var henholdsvis 103,9 og 61,1 l. Det ser ut som at den totale plasmaeksposeringen til azacitidin var høyere hos MDS-pasienter, mens moderat til høy mellom-pasient-variasjon ble merket for både AUC og C<sub>max</sub>.

Det geometriske gjennomsnittet t<sub>1/2</sub> var 0,4 og 0,3 timer og geometriske gjennomsnittsclearance var 166,4 og 148,3 l/t for henholdsvis MDS og JMML.

Farmakokinetiske data fra studie AZA-JMML-001 ble samlet sammen og sammenlignet med farmakokinetiske data fra 6 voksne pasienter med MDS som fikk administrert 75 mg/m<sup>2</sup> azacitidin intravenøst i studie AZA-2002-BA-002. Gjennomsnittlig C<sub>max</sub> og AUC<sub>0-t</sub> av azacitidin var lignende mellom voksne pasienter og pediatrike pasienter etter intravenøs administrasjon (henholdsvis 2750 ng/ml *versus* 2841 ng/ml og 1025 ng•t/ml *versus* 882,1 ng•t/ml).

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

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

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

### Spesielle pasientpopulasjoner

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

### Nedsatt nyrefunksjon

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

### Farmakogenomikk

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

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

Tidlige embryotoksisitetsstudier på mus avslørte en frekvens på 44 % for intrauterin embryonal død (økt resorpsjon) etter én enkelt intraperitoneal (ip) injeksjon med azacididin under organogenesen. Utviklingsabnormiteter i hjernen har vært sett hos mus som ble gitt azacididin ved eller før lukking av den harde gane. Hos rotter forårsaket azacididin ingen bivirkninger når det ble gitt før implantasjon, men det var helt klart embryotoksisk når det ble gitt under organogenesen. Føtale abnormiteter under organogenesen hos rotter inkluderte: CNS-anomaliteter (eksencefali/encefalocele), anomaliteter i lemmene (mikromelia, klumpfot, syndaktyli, oligodaktyli) og andre (mikroftalmi, mikrognati, gastroschise, ødemer og abnormiteter i ribben).

Administrering av azacididin til hannmus før parring med ubehandlede hunnmus førte til nedsatt fertilitet og tap av avkom under påfølgende embryonisk og postnatal utvikling. Behandling av hannrotter førte til nedsatt testikkel- og bitestikkelvekt, nedsatt spermantall, nedsatt drektighetsfrekvens, en økning i unormale fostre og økt antall tap av fostre hos parrede hunner (se pkt. 4.4).

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Hjelpetoffer

Mannitol (E421)

### 6.2 Uforlikeligheter

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

### 6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass, pulver:

3 år

Etter rekonstitusjon:

Når Azacididine Zentiva rekonstitueres med vann til injeksjonsvæsker som ikke er avkjølt, er kjemisk og fysisk stabilitet for det rekonstituerte legemidlet i bruk vist i 60 minutter ved 25 °C og i 8 timer ved 2 °C – 8 °C.

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

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

## 6.4 Oppbevaringsbetingelser

### Uåpnede hetteglass

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### Rekonstituert suspensjon

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

## 6.5 Emballasje (type og innhold)

Type I hetteglass av fargeløst glass forseglet med mørkegrå klorobutyl flurotec-belagt med et enkelt spor gummipropp eller mørkegrå bromobutyl omniflex-belagt med et enkelt spor, lyofilisert gummipropp og flip-off aluminiumsforsegling.

Pakningsstørrelse: 1 hetteglass

## 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

### Anbefalinger for sikker håndtering

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

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

### Rekonstitueringsprosedyre

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

1. Følgende utstyr skal brukes:  
Hetteglass med azacitidin; hetteglass med vann til injeksjonsvæske; ikke-sterile kirurgiske hansker; alkoholkompresser; 5 ml injeksjonssprøyte(r) med kanyler(r).
2. 4 ml vann til injeksjonsvæske skal trekkes inn i sprøyten og det må sørges for at all gjenværende luft fjernes fra sprøyten.
3. Kanylen på sprøyten som inneholder 4 ml vann til injeksjonsvæske skal stikkes gjennom gummitoppen på hetteglasset med azacitidin, og vannet til injeksjonsvæsken injiseres inn i hetteglasset.
4. Etter fjerning av sprøyten og kanylen skal hetteglasset ristes kraftig til en homogen uklar suspensjon er oppnådd. Etter rekonstitusjon vil hver ml med suspensjon inneholde 25 mg azacitidin (100 mg/4 ml). Det rekonstituerte produktet er en homogen, uklar suspensjon uten agglomerater. Suspensjonen bør destrueres hvis den inneholder store partikler eller agglomerater. Suspensjonen må ikke filtreres etter rekonstitusjon, fordi dette kan fjerne virkestoffet. Det må tas hensyn til at det finnes filtre i noen adaptere, kanyler og lukkede systemer, og slike systemer skal derfor ikke brukes til administrasjon av legemidlet etter rekonstitusjon.
5. Gummitoppen skal rengjøres og en ny sprøyte med påsatt kanyle stikkes inn i hetteglasset. Hetteglasset skal så vendes opp ned, og det må sørges for at kanyletuppen er nedenfor væsknivået. Stempelet skal så trekkes tilbake for å trekke ut passende dose legemiddel, sørg for å fjerne all luft som befinner seg inne i sprøyten. Sprøyten med kanylen skal så fjernes fra hetteglasset og kanylen kastes.
6. En ny subkutan kanyle (25 gauge anbefales) skal så festes til sprøyten. Det bør ikke presses suspensjon ut av kanylen før injisering, dette for å redusere forekomsten av reaksjoner på injeksjonsstedet.
7. Hvis det er behov for mer enn 1 hetteglass, skal alle ovennevnte steg for tilberedning av suspensjonen gjentas. For doser som krever mer enn 1 hetteglass, bør dosen fordeles likt, f.eks. 150 mg dose = 6 ml, 2 sprøyter med 3 ml i hver sprøyte. På grunn av retensjon i hetteglasset og kanylen er det kanskje ikke mulig å trekke all suspensjonen ut av hetteglasset.

8. Innholdet i doseringsprøyten må resuspenderes umiddelbart før administrering. Man bør la sprøyten med rekonstituert suspensjon oppnå en temperatur på 20 °C – 25 °C ved å ta den ut av kjøleskapet opp til 30 minutter før administrering. Hvis det har gått mer enn 30 minutter bør suspensjonen destrueres på passende måte og en ny dose tilberedes. For å resuspendere, rull sprøyten kraftig mellom håndflatene til en homogen, uklar suspensjon oppnås. Suspensjonen bør destrueres hvis den inneholder store partikler eller agglomerater.

#### Kalkulering av individuell dose

Den totale dosen i henhold til kroppsoverflaten (*Body Surface Area*, BSA) kan kalkuleres på følgende måte:

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

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

| Dose mg/m <sup>2</sup><br>(% av anbefalt startdose) | Total dose basert på en BSA-verdi på 1,8 m <sup>2</sup> | Antall hetteglass som kreves | Totalt volum rekonstituert suspensjon nødvendig |
|---|---|------------------------------|---|
| 75 mg/m <sup>2</sup> (100 %)                        | 135 mg  | 2 hetteglass                 | 5,4 ml  |
| 37,5 mg/m <sup>2</sup> (50 %)                       | 67,5 mg   | 1 hetteglass                 | 2,7 ml  |
| 25 mg/m <sup>2</sup> (33 %)                         | 45 mg   | 1 hetteglass                 | 1,8 ml  |

#### Administrasjonsmåte

Rekonstituert Azacitidine Zentiva bør injiseres subkutant i overarmen, låret eller buken, (sett inn kanylen i 45-90 ° vinkel) med en kanyle i størrelse 25 gauge.

Doser større enn 4 ml bør injiseres på to forskjellige steder.

Injeksjonsstedene skal gå på omgang. Nye injeksjoner bør gis minst 2,5 cm fra forrige sted og aldri inn i områder som er ømme, har blåmerker, er røde eller har hardnet.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Zentiva k.s.  
U kabelovny 130  
102 37 Praha 10  
Tsjekkia

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

19-12667

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. juli 2020

Dato for siste fornyelse: 12. februar 2025

## **10. OPPDATERINGSDATO**

28.11.2024