

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Azacitidine betapharm 25 mg/ml pulver til injektionsvæske, suspension

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas med pulver 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 til råkvidt, lyofiliseret pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

- intermediaer-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 Organization* (WHO).
- AML med > 30% knoglemarvsblaster i henhold til klassifikationen fra WHO.

4.2 Dosering og administration

Behandling med Azacitidine betapharm 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.

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 $\leq 50,0 \times 10^9/l$, og/eller det absolutte neutrofilantal (*Absolute Neutrophil Count*, ANC) $\leq 1 \times 10^9/l$.

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 \geq nadirtallet + $(0,5 \times [baseline\text{-tallet} - nadirtallet])$).

Patienter uden reducerede hæmatologiske parametre ved baseline (dvs. hvide blodlegemer (White Blood Cells, WBC) $\geq 3,0 \times 10^9/l$, ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og trombocytter $\geq 75,0 \times 10^9/l$) inden første behandling

Hvis der observeres hæmatologisk toksicitet efter behandlingen med Azacitidine betapharm, 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.

Cyklus nadirtal		Dosis i den næste cyklus, hvis restituering* ikke opnås inden for 14 dage (%)
ANC ($\times 10^9/l$)	Trombocytter ($\times 10^9/l$)	
$\leq 1,0$	$\leq 50,0$	50%
$> 1,0$	$> 50,0$	100%

*Restituering = Givne hæmatologiske parametre \geq nadirtal + $(0,5 \times [baseline\text{-tal} - nadirtal])$

Patienter med reducerede hæmatologiske parametre ved baseline (dvs. WBC $< 3,0 \times 10^9/l$ eller ANC $< 1,5 \times 10^9/l$ eller trombocytter $< 75,0 \times 10^9/l$) inden første behandling

Hvis reduktionen i WBC, ANC eller trombocytter efter behandling med Azacitidine betapharm er $\leq 50\%$ 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 betapharm 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 $\leq 50\%$, 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 \geq nadirtal + $(0,5 \times [baseline\text{-tal} - nadirtal])$

Efter dosisjusteringerne bør varigheden af den næste cyklus 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. Azacitidine betapharm er kontraindiceret hos patienter med fremskredne, maligne levertumorer (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pædiatrisk population

Azacitidine betapharms sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0 år til 17 år er endnu ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

Efter rekonstitution skal Azacitidine betapharm 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, blodunderløbet, rødt eller hårdt.

Efter rekonstitution må suspensionen ikke filtreres. For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet for 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 behandlingscykluser (se pkt. 4.8). Komplet blodtælling bør foretages efter behov for at monitorere respons og toksicitet og bør som minimum udføres forud for hver behandlingscyclus. Den anbefalede dosis bør anvendes til den første behandlingscyklus. Dosis for de efterfølgende behandlingscykluser 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 hypokalæmi (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 nyrene (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 retinoinisyresyndrom) 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, perikardieffusion, 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-isozymer, 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 og mænd skal anvende 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). Mænd skal frarådes at blive far, mens de er i behandling, og de skal bruge sikker kontraception under behandlingen og i 3 måneder efter behandlingen. 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 sikkerhedsprofil

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

Bivirkninger, der muligvis eller sandsynligvis kan relateres til administrationen af Azacitidine betapharm, 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 intrakraniell 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-tarmkanalen (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 ($\geq 10\%$) 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 ($\geq 30\%$) 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.

Hypighederne defineres som: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ 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 svampe), nasopharyngitis	sepsis* (herunder forårsaget af bakterier, virus eller svampe), 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)					differentierin gssyndrom*.a
Blod og lymfesystem	febril neutropeni*, neutropeni, leukopeni, trombocytopeni, anæmi	pancytopeni*, knoglemarvsvigt			

Systemorgan-klasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Immunsystemet			Overfølsomhedsreaktion		
Metabolisme og ernæring	anoreksi, appetitløshed, hypokaliæmi	dehydrering		Tumorlyse syndrom	
Psykiske forstyrrelser	søvnløshed	konfusionstilstand, angst			
Nervesystemet	svimmelhed, hovedpine	intrakraniel blødning*, synkope, døsigthed, letargi			
Øjne		øjeblikning, konjunktival blødning			
Hjerte		perikardieffusion	perikarditis		
Vaskulære sygdomme		hypotension*, hypertension, ortostatisk hypotension, hæmatom			
Luftveje, thorax og mediastinum	dyspnø, epistaxis	pleuraeffusion, dyspnø ved anstrengelse, pharyngolaryngeal smerte		interstitiel lunge-sygdom	
Mave-tarmkanalen	diarré, opkastning, konstipation, kvalme, mavesmerter (herunder smerter i øvre abdomen og mavebesvær)	gastrointestinal blødning* (herunder blødning i munden), hæmorrhoidblødning, stomatitis, gingival blødning, dyspepsi			
Lever og galdeveje			leversvigt*, progressiv leverkoma		
Hud og subkutane væv	petekkier, pruritus (herunder generaliseret), udslæt, ekkymoser	purpura, alopeci, urticaria, erytem, makulært udslæt	akut febril neutrofil dermatose, pyoderma gangrenosum		
Knogler, led, muskler og bindevæv	artralgi, muskuloskeletale smerter (herunder ryg, knogler og ekstremiteter)	muskelspasmer, myalgi			
Nyrer og urinveje		nyresvigt*, hæmaturi, forhøjet serumkreatinin	renal tubulær acidose		

Systemorgan-klasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	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 ($\geq 10\%$) 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 behandlingscykluser. 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 intrakraniell 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 behandlingscykluser og havde tendens til at aftage i de efterfølgende cykluser. 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-steroid 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 population

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 Azacitidine betapharm 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 pyrexia, 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 (pyrexia, sygdomsprogression og mavesmerter).

I AZA-AML-004-studiet blev 7 pædiatriske patienter (fra 2 til 12 år gamle) behandlet med Azacitidine betapharm 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 Azacitidine betapharm 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. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

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.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, pyrimidin-analoger; ATC-kode: L01BC07

Virkningsmekanisme

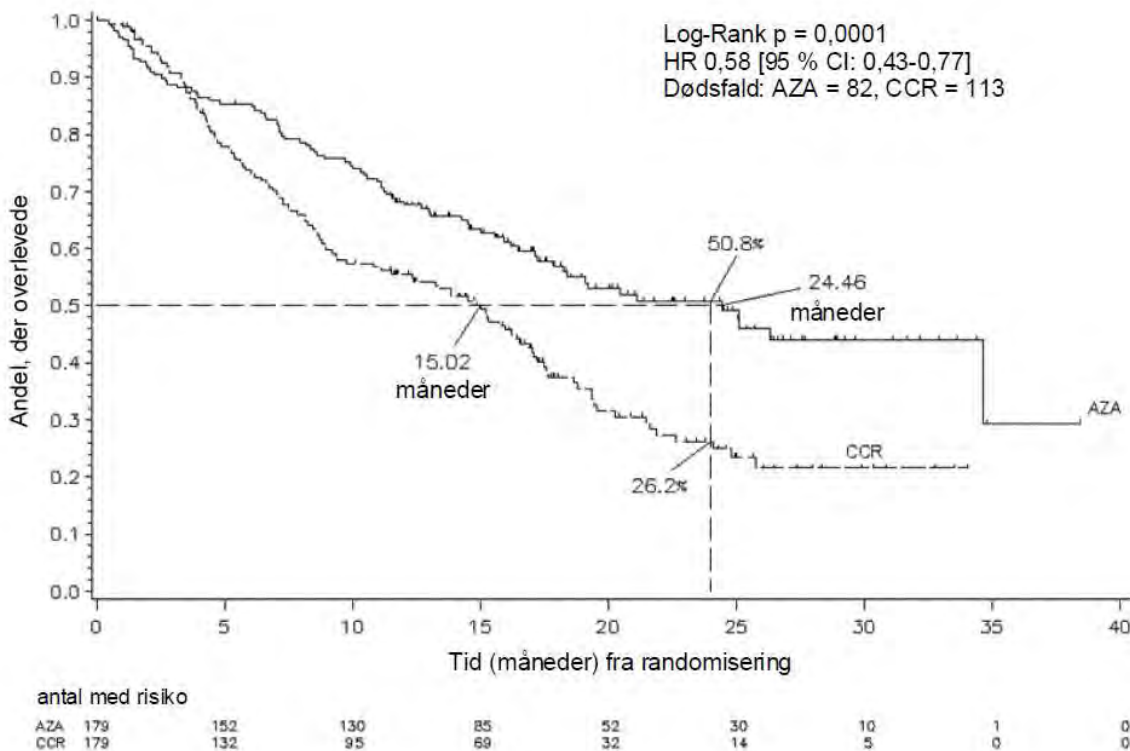
Det vurderes, at Azacitidin udøver sine antineoplastiske virkninger ved flere mekanismer, herunder cytotoxicitet på abnorme hæmatopoietiske celler i knoglemarven og hypometylering af DNA. Azacitidins cytotoxiske virkninger kan forklares ud fra flere mekanismer, herunder hæmning af DNA-, RNA- og proteinsyntese, 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, cytotoxicitet 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 internationalt, kontrolleret, open-label, randomiseret, komparativt, 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% til 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 til 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 til 39) og et gennemsnit på 10,2 cyklusser. Medianalderen inden for "*Intent to Treat*"-populationen (ITT) var 69 år (range fra 38 til 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).



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

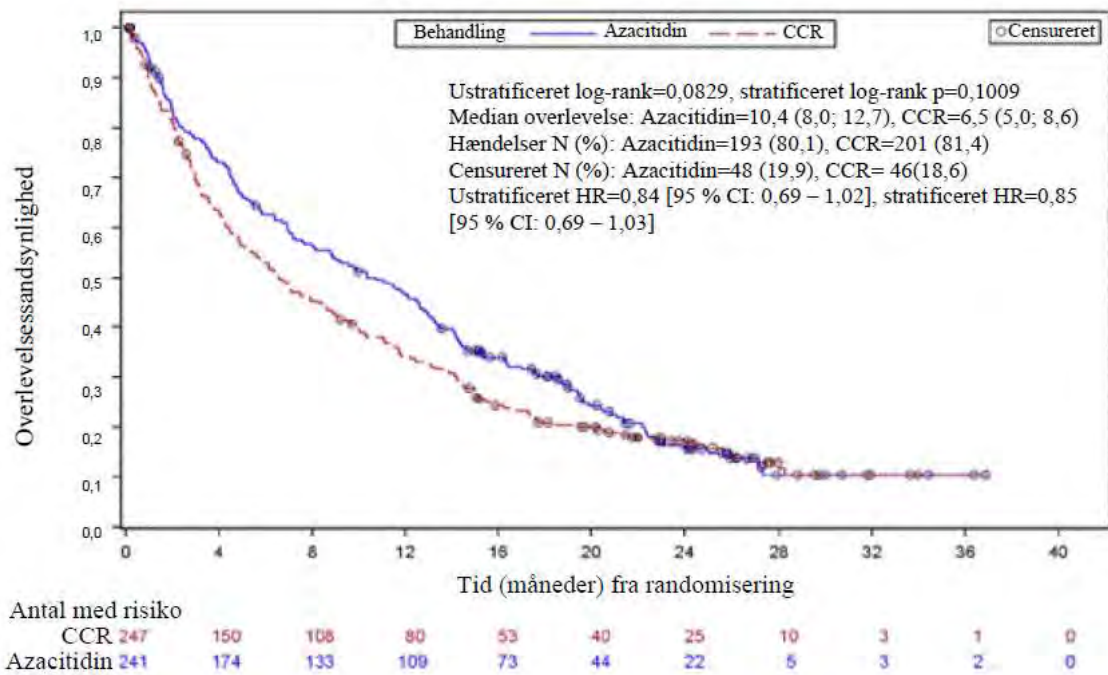
Resultaterne vist nedenfor udgør *intent-to-treat*-populationen undersøgt i AZA-AML-001 (se pkt. 4.1 for den godkendte indikation).

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 antracyclin 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 til 2 og intermediær eller lav risiko for cytogenetiske anomalier. Det primære endepunkt i studiet var samlet overlevelse.

Azacitidin blev administreret med en dosis på $75 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ s.c. i 7 dage efterfulgt af en hvileperiode på 21 dage (28 dages behandlingscyklus) i median 6 cyklusser (interval 1 til 28), patienter, der kun fik BSC, fik median 3 cyklusser (interval 1 til 20), patienter med lavdosis-cytarabin median 4 cyklusser (interval 1 til 25) og patienter i behandling med standard intensiv kemoterapi median 2 cyklusser (interval 1 til 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 til 91 år), 75,2% var kauasiere, 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 (to-sidet). *Hazard 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.



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 & 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* ($\leq 5 \times 10^9/l$ og $> 5 \times 10^9/l$), knoglemarvsblaster ved *baseline* ($\leq 50\%$ 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 lille cytogenetisk 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 azacitidin-gruppen 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 blodplader 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 azacitidin-gruppen, 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 azacitidin-gruppen, og det blev ikke opnået i CCR-gruppen.

Ud af patienterne i azacitidin-gruppen, 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 azacitidin-gruppen, 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 Azacitidine betapharm 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 Azacitidine betapharms 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 Azacitidine betapharm 75 mg/m², dagligt på dag 1 til 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 neurofibromatosis 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 Azacitidine betapharm, havde 7 (43,8 %) patienter en vedvarende trombocytrespons (tal $\geq 100 \times 10^9 /l$), 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 udfar dette kliniske studie konkluderes, om Azacitidine betapharm før HSCT forbedrer overlevelsesresultatet hos JMML-patienter.

AZA-AML-004-studiet var et fase 2, åbent multicenter-studie til evaluering af Azacitidine betapharms 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 til 12 år] 71,4% mænd) blev behandlet med intravenøs Azacitidine betapharm 100 mg/m², dagligt på dag 1 til 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).

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

Se punkt 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 ng/ml ± 403 ng/ml ½ time efter dosering (det første prøvetagningstidspunkt). Den absolutte biotilgængelighed af azacitidin efter subkutan administration i forhold til intravenøs administration (enkeldoser 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 (C_{max}) omtrent proportionale inden for dosisintervallet 25 til 100 mg/m².

Fordeling

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

Biotransformation

På baggrund af *in vitro*-data ser azacitidinmetabolismen ikke ud til at være medieret af CYP-isoenzymen (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 azacitidinmetabolisme ikke er medieret af CYP-isoenzymen. 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-isoenzymen (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-isoenzymen ved klinisk opnåelige plasmakoncentrationer.

Elimination

Azacitidin udskilles hurtigt fra plasma med en gennemsnitlig elimineringshalveringstid (t_½) 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 Azacitidine betapharm hurtigt C_{max} inden for 0,083 timer i både MDS- og JMML-populationerne. Det geometriske gennemsnitlige C_{max} var 1797,5 og 1066,3 ng/ml, og det geometriske gennemsnitlige AUC_{0-∞} var henholdsvis 606,9 og 240,2 ng·h/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 plasmaeksposering for Azacitidine betapharm var højere hos MDS-personer; dog blev der observeret moderat til høj variation mellem patienterne for både AUC og C_{max}.

Den geometriske gennemsnitlige t_{1/2} 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 Azacitidine betapharm intravenøst i AZA-2002-BA-002-studiet. Gennemsnitlig C_{max} og AUC_{0-t} for Azacitidine betapharm var ens mellem voksne patienter og pædiatriske patienter efter intravenøs administration (henholdsvis 2750 ng/ml versus 2841 ng·t/ml og 1025 ng·h/ml versus 882,1 ng·h/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 C_{max} og AUC_{0-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 C_{max} med en median tid på 0,090 timer efter intravenøs administration og faldt med den geometriske gennemsnitlige t_{1/2} 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 C_{max}) 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

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

5.3 Non-klinske sikkerhedsdata

Azacitidin inducerer både genmutationer og kromosomale forandringer i celledsystemer hos bakterier og pattedyr *in vitro*. Azacitidins potentielle carcinogenicitet 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 tumorigenicitets-undersøgelse 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 Hjælpemidler

Mannitol (E 421)

6.2 Uforlideligheder

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 betapharm 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 45 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 betapharm 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

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Klart hætteglas (type I) lukket med bromobutylgummiprop og afrivelig forsegling, som indeholder 100 mg azacitidin.

Pakningsstørrelse: 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Anbefalinger for sikker håndtering

Azacidine betapharm er et cytotoxisk lægemiddel, og som det er tilfældet med andre potentielt toksiske stoffer, bør der udvises forsigtighed ved håndtering og klargøring af azacidinsuspensioner. Der skal anvendes procedurer for korrekt håndtering og destruktion af anticancer-lægemidler. Skyl øjeblikkeligt og grundigt med sæbe og vand, hvis rekonstitueret azacidin kommer i kontakt med huden. Skyl grundigt med vand, hvis azacidin kommer i kontakt med slimhinderne.

Rekonstitutionsprocedure

Azacidine betapharm 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 azacidin; hætteglas med vand til injektionsvæske; sterile undersøgelsehandsker; alkoholservietter; 5 ml injektionssprøjte(r) med kanyle(r).
2. Træk 4 ml vand til injektionsvæske op i sprøjten og sørg for at tømme evt. luft ud af sprøjten.
3. Før kanylen på sprøjten med vand til injektionsvæske gennem gummiproppen på hætteglasset med azacidin, og injicér 4 ml vand til injektionsvæske i hætteglasset.
4. 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 azacidin (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.
5. Gummiproppen skal renses, og der sættes en ny sprøjte med kanyle i hætteglasset. Hætteglasset skal nu vendes om. Sørg for, at nålespidsen er under væskniveauet. Stemplet trækkes nu tilbage for at trække den nødvendige mængde lægemiddel til den korrekte dosis op. Sørg for at tømme evt. luft ud af sprøjten. Sprøjten med kanylen fjernes nu fra hætteglasset og kanylen bortskaffes.
6. 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.
7. 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.
8. 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 til 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.

Opbevaring af det rekonstituerede præparat

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

Beregning af en individuel dosis

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

$$\text{Samlet dosis (mg)} = \text{dosis (mg/m}^2\text{)} \times \text{BSA(m}^2\text{)}$$

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

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

Administration

Rekonstitueret Azacitidine betapharm bør injiceres subkutan (indfør kanylen ved en vinkel på 45-90°) med en 25 gauge-kanylen 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, blodunderløbet, rødt eller hårdt.

Bortskaffelse

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

betapharm Arzneimittel GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1416/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSINGER MED HENSYN
TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

betapharm Arzneimittel GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Tyskland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra det Europæiske Lægemiddelagentur.
- når risikostyringsystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Azacidine betapharm 25 mg/ml pulver til injektionsvæske, suspension
azacidin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 100 mg azacidin. Efter rekonstitution indeholder hver ml suspension
25 mg azacidin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også mannitol.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injektionsvæske, suspension.
1 hætteglas – 100 mg

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Kun til engangsbrug. Ryst suspensionen kraftigt inden administration.
Subkutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk

8. UDLØBSDATO

EXP

Læs indlægssedlen for opbevaringstiden for det rekonstituerede lægemiddel.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

betapharm Arzneimittel GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1416/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Azacididine betapharm 25 mg/ml pulver til injektionsvæske, suspension
azacididin
Subkutan anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

100 mg

6. ANDET

Cytotoksisk

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Azacitidine betapharm 25 mg/ml pulver til injektionsvæske, suspension azacitidin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Azacitidine betapharm
3. Sådan skal du bruge Azacitidine betapharm
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Azacitidine betapharm er et stof mod kræft, der tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes 'antimetabolitter'. Azacitidine betapharm indeholder det aktive stof 'azacitidin'.

Anvendelse

Azacitidine betapharm anvendes til voksne, som ikke er i stand til at få en knoglemarvstransplantation, til at behandle:

- højrisiko myelodysplastiske syndromer (MDS)
- kronisk myelomonocyt leukæmi (CMML)
- akut myeloid leukæmi (AML)

Det er sygdomme, der påvirker knoglemarven, og som kan forårsage problemer med den normale produktion af blodlegemer.

Sådan bruges Azacitidine betapharm

Azacitidine betapharm virker ved at forhindre kræftcellernes vækst. Azacitidin indbygges i cellernes genetiske materiale (ribonukleinsyre (RNA) og deoxyribonukleinsyre (DNA)). Det menes at virke ved at ændre den måde, cellerne tænder og slukker for generne på, samt ved at påvirke produktionen af nyt RNA og DNA. Disse virkninger menes at korrigere problemet med modningen og væksten af nye blodlegemer i knoglemarven, hvilket fører til myelodysplastiske sygdomme, og til at kræftcellerne dræbes ved leukæmi.

Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du har spørgsmål om Azacitidine betapharms virkning, og hvorfor du har fået ordineret dette lægemiddel.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Azacitidine betapharm

Brug ikke Azacitidine betapharm

- hvis du er allergisk over for azacitidin eller et af de øvrige indholdsstoffer i azacitidin (angivet i punkt 6).
- hvis du har fremskreden leverkræft.
- hvis du ammer.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger Azacitidine betapharm:

- Hvis du har et nedsat antal blodplader, eller nedsat antal røde eller hvide blodlegemer.
- Hvis du har nyresygdom.
- Hvis du har leversygdom.
- Hvis du tidligere har lidt af en hjertesygdom eller haft et hjerteanfald, eller hvis du tidligere har haft en lungesygdom

Azacitidine betapharm kan forårsage en alvorlig immunreaktion, som kaldes "differentieringssyndrom" (se punkt 4).

Blodprøver

Du vil få taget blodprøver, inden du påbegynder behandlingen med Azacitidine betapharm og ved begyndelsen af hver behandlingsperiode (kaldet en "cyklus"). Dette sker for at kontrollere, at du har nok blodlegemer, og at din lever og dine nyrer fungerer korrekt.

Børn og unge

Azacitidine betapharm bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Azacitidine betapharm

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Det skyldes, at Azacitidine betapharm kan påvirke den måde, hvorpå anden medicin virker. Anden medicin kan også påvirke den måde, hvorpå Azacitidine betapharm virker.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Graviditet

Du bør ikke bruge Azacitidine betapharm under graviditet, da det kan være skadeligt for fosteret. Du skal bruge en sikker præventionsmetode under behandlingen og op til 3 måneder efter behandlingen. Fortæl det straks til din læge, hvis du bliver gravid under behandlingen.

Amning

Du må ikke amme, mens du bruger Azacitidine betapharm. Det er ukendt, om dette lægemiddel udskilles i modermælken.

Frugtbarhed

Mænd bør ikke få børn, mens de behandles med Azacitidine betapharm. Brug en sikker præventionsmetode under behandlingen og op til 3 måneder efter behandlingen med dette lægemiddel.

Tal med din læge, hvis du ønsker, at din sæd opbevares, før du får denne behandling.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du må ikke føre motorkøretøj eller betjene værktøj eller maskiner, hvis du oplever bivirkninger, såsom træthed.

3. Sådan skal du bruge Azacitidine betapharm

Inden du får Azacitidine betapharm vil din læge give dig anden medicin for at forebygge kvalme og opkastning ved begyndelsen af hver behandlingscyklus.

- Den anbefalede dosis er 75 mg pr. m² legemsoverfladeareal. Din læge vil bestemme din dosis af dette lægemiddel ud fra din almene tilstand, din højde og vægt. Din læge vil kontrollere dine fremskridt og kan ændre dosen, hvis det er nødvendigt.

- Azacitidine betapharm gives hver dag i en uge, efterfulgt af en hvileperiode på 3 uger. Denne "behandlingscyklus" vil blive gentaget hver 4. uge. Du skal normalt gennemgå mindst 6 behandlingscykluser.

Du vil få dette lægemiddel som en indsprøjtning under huden (subkutant) af en læge eller en sygeplejerske. Indsprøjtningen kan gives under huden på låret, maven eller overarmen.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl det straks til lægen, hvis du bemærker en eller flere af følgende bivirkninger:

- **Døsighed, rysten, gulsot, udspilet mave og øget tendens til at få blå mærker.** Det kan være symptomer på leversvigt og kan være livstruende.
- **Hævede ben og fødder, rygsmertes, nedsat vandladning, øget tørst, hurtig puls, svimmelhed og kvalme, opkastning eller nedsat appetit og følelse af forvirring, rastløshed eller træthed.** Det kan være symptomer på nyresvigt og kan være livstruende.
- **Feber.** Det kan skyldes en infektion som et resultat af, at du har et lavt antal hvide blodlegemer, hvilket kan være livstruende.
- **Brystsmerter eller kortåndethed, som kan være ledsaget af feber.** Det kan skyldes en lungebetændelse (pneumoni) og kan være livstruende.
- **Blødning.** F.eks. blod i afføringen pga. blødning i maven eller tarmen eller f.eks. blødning inde i hovedet. De kan være symptomer på, at du har et lavt antal blodplader i blodet.
- **Vejrtrækningsbesvær, hævede læber, kløe eller udslæt.** Det kan skyldes en allergisk reaktion (overfølsomhedsreaktion).

Andre bivirkninger omfatter:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Nedsat antal røde blodlegemer (anæmi). Du kan føle dig træt og bleg.
- Nedsat antal hvide blodlegemer. Du kan samtidig have feber. Du har også større risiko for at få infektioner.
- Et lavt antal blodplader (trombocytopeni). Du har større tendens til blødning og blå mærker.
- Forstoppelse, diarré, kvalme, opkastning.
- Lungebetændelse.
- Brystsmerter, kortåndethed.
- Træthed.
- En reaktion på indsprøjtningstedet, bl.a. rødme, smerte eller en hudreaktion.
- Tab af appetit.
- Ledsmerter.
- Blå mærker.
- Udslæt.
- Røde eller lilla pletter under huden.
- Ondt i maven.
- Kløe.
- Feber.
- Ondt i næse og hals.
- Svimmelhed.
- Hovedpine.
- Søvnbesvær.
- Næseblod.
- Muskelsmerter.
- Svaghed (asteni).
- Vægttab.

- Lavt indhold af kalium i blodet.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Blødning i hovedet.
- En betændelse i blodet, der er forårsaget af bakterier (blodforgiftning). Det kan skyldes lave niveauer af hvide blodlegemer i blodet.
- Knoglemarvssvigt. Det kan forårsage lave niveauer af røde og hvide blodlegemer og blodplader.
- En slags blodmangel (anæmi), hvor antallet af de røde og hvide blodlegemer og blodplader er reduceret.
- Urinvejsbetændelse.
- En virusbetændelse, der forårsager forkølelsessår (herpes).
- Blødende gummer, blødning i maven eller tarmen, blødning ved endetarmsåbningen på grund af hæmorider (hæmorideblødning), blødning i øjet, blødning under huden eller blodansamlinger i huden (hæmatom).
- Blod i urinen.
- Sår i munden eller på tungen.
- Ændringer i huden ved indsprøjtningstedet. Disse ændringer inkluderer hævelse, hårdhed, blå mærker, blodansamlinger i huden (hæmatom), udslæt, kløe og ændringer i hudfarven.
- Hudrødme.
- Hudinfektion (cellulitis).
- Betændelse i næse og hals, eller ondt i halsen.
- Øm eller løbende næse eller bihuler (bihulebetændelse).
- Højt eller lavt blodtryk (hypertension eller hypotension).
- Kortåndethed ved bevægelse.
- Smerter i halsen og strubehovedet.
- Fordøjelsesbesvær.
- Sløvhed.
- Generel følelse af utilpashed.
- Angst.
- Forvirring.
- Hårtab.
- Nyresvigt.
- Dehydrering (væskeunderskud).
- Hvide belægninger på tungen, indersiden af kinderne og nogle gange på gane, gummer og mandler (svampeinfektion i munden).
- Besvimelse.
- Et fald i blodtrykket, når du står op (ortostatisk hypotension), der fører til svimmelhed, når der skiftes til stående eller siddende stilling.
- Søvnighed, døsighed.
- Blødning på grund af kateteret.
- En sygdom, der påvirker tarmen, hvilket kan føre til feber, opkastning og mavesmerter (divertikulitis).
- Væske omkring lungerne (pleuraeffusion).
- Kulderystelser.
- Muskelspasmer.
- Hævet, kløende udslæt på huden (nældefeber).
- Ansamling af væske omkring hjertet (perikardieffusion).

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Allergisk reaktion (overfølsomhed).
- Rysten.
- Leversvigt.
- Store blømmefarvede, hævede, smertefulde plamager på huden i kombination med feber.
- Smertefulde hudsår (pyoderma gangrenosum).
- Inflammation i hjertesækken (perikarditis).

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- Tør hoste.
- Smertefri hævelse af fingerspidserne (trommestikfingre).
- Tumorlysesyndrom – metaboliske komplikationer, der kan forekomme under cancerbehandling og nogle gange endda uden behandling. Disse komplikationer skyldes produkt fra døende cancerceller og kan omfatte følgende: ændringer i blodkemi såsom høj kalium, fosfor, urinsyre og lav calcium førende til ændringer i nyrefunktion, hjerterytme, krampeanfald og nogle gange død.

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- Infektion i de dybere hudlag, som spredes hurtigt og beskadiger huden og vævet, hvilket kan være livstruende (nekrotiserende fasciitis).
- Alvorlig immunreaktion (differentieringssyndrom), som kan medføre feber, hoste, vejrtrækningsbesvær, udslæt, nedsat urinmængde, lavt blodtryk (hypotension), hævelser i arme eller ben og hurtig vægtøgning.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken er ansvarlig for opbevaringen af Azacitidine betapharm. De er også ansvarlige for at forberede og bortskaffe al ubrugt Azacitidine betapharm på korrekt vis.

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på hætteglasetiketten og æsken efter EXP. Udløbsdatoen (EXP) er den sidste dag i den nævnte måned.

For uåbnede hætteglas med dette lægemiddel – der er ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Til umiddelbar anvendelse

Når suspensionen er blevet forberedt, bør den administreres i løbet af 45 minutter.

Til senere anvendelse

Hvis Azacitidine betapharm-suspensionen forberedes med vand til injektionsvæsker, der ikke er nedkølet, skal suspensionen sættes i køleskab (2 °C til 8 °C) umiddelbart efter forberedelsen, og opbevares i køleskab i maksimalt 8 timer.

Hvis Azacitidine betapharm-suspensionen forberedes med vand til injektionsvæsker, der har været opbevaret i køleskab (2 °C til 8 °C), skal suspensionen sættes i køleskab (2 °C til 8 °C) straks efter forberedelsen, og opbevares i køleskab i maksimalt 22 timer.

Lad suspensionen nå stuetemperatur (20 °C til 25 °C) op til 30 minutter før administration

Hvis der er store partikler i suspensionen, skal den bortskaffes.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Azacitidine betapharm indeholder:

- Aktivt stof: azacitidin. Et hætteglas indeholder 100 mg azacitidin. Efter opblanding med 4 ml vand til injektionsvæske indeholder den opblandede suspension 25 mg/ml azacitidin.
- Øvrige indholdsstoffer: mannitol (E 421).

Udseende og pakningsstørrelser

Azacitidine betapharm er et hvidt til råhvidt pulver til injektionsvæske, suspension. Det leveres i et hætteglas, der indeholder 100 mg azacitidin. Hver pakning indeholder et hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

betapharm Arzneimittel GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

betapharm Arzneimittel GmbH
Tél/Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Lietuva

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

България

betapharm Arzneimittel GmbH
Тел.: +49 821 74881 0
info@betapharm.de

Luxembourg/Luxemburg

betapharm Arzneimittel GmbH
Tél/Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Česká republika

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: +49 821 74881 0
info@betapharm.de

Magyarország

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel.: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Danmark

betapharm Arzneimittel GmbH
Tlf: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Malta

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Deutschland

betapharm Arzneimittel GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Nederland

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Eesti

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Norge

betapharm Arzneimittel GmbH
Tlf: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Ελλάδα

betapharm Arzneimittel GmbH
Τηλ: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Österreich

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

España**Polska**

Reddy Pharma Iberia S.A.U.
Avenida Josep Tarradellas n° 38
E-08029 Barcelona
Tel: + 34 93 355 49 16
spain@drreddys.com

France

Reddy Pharma SAS
9 avenue Edouard Belin
F-92500 Rueil-Malmaison
Tél: + 33 1 85 78 17 25
bertrandduval@drreddys.com

Hrvatska

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Ireland

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Ísland

betapharm Arzneimittel GmbH
Sími: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Italia

Dr. Reddy's S.r.l.
Piazza Santa Maria Beltrade, 1
I-20123 Milano
Tel: + 39(0)2 70106808
infoitaly@drreddys.com

Κύπρος

betapharm Arzneimittel GmbH
Τηλ: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Latvija

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel.: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Portugal

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

România

Dr. Reddy's Laboratories Romania SRL
Nicolae Caramfil st., No. 71-73, 5th floor
Bucharest 1
014142-RO
Tel: + 4021 224 0032
office@drreddys.ro

Slovenija

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Slovenská republika

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Suomi/Finland

betapharm Arzneimittel GmbH
Puh/Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Sverige

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

United Kingdom (Northern Ireland)

Dr. Reddy's Laboratories (UK) Limited
6 Riverview Road, East Riding Of Yorkshire
HU17 0LD Beverley
Tel: + 44(0)1482 389858
customerseviceuk@drreddys.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om Azacitidine betapharm på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Nedenstående oplysninger er til læger og sygeplejersken:

Anbefalinger for sikker håndtering

Azacidine betapharm er et cytotoxisk lægemiddel, og som det er tilfældet med andre potentielt toksiske stoffer, bør der udvises forsigtighed ved håndtering og klargøring af azacidinsuspensioner. Der skal anvendes procedurer for korrekt håndtering og destruktion af anticancer-lægemidler. Skyl øjeblikkeligt og grundigt med sæbe og vand, hvis rekonstitueret azacidin kommer i kontakt med huden. Skyl grundigt med vand, hvis azacidin kommer i kontakt med slimhinderne.

Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført herunder (se ”Rekonstitutionsprocedure”).

Rekonstitutionsprocedure

Azacidine betapharm 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 azacidin; hætteglas med vand til injektionsvæske; sterile undersøgelsehandsker; alkoholservietter; 5 ml injektionssprøjte(r) med kanyle(r).
2. Træk 4 ml vand til injektionsvæske op i sprøjten og sørg for at tømme evt. luft ud af sprøjten.
3. Før kanylen på sprøjten med vand til injektionsvæske gennem gummiproppen på hætteglasset med azacidin, og injicér 4 ml vand til injektionsvæske i hætteglasset.
4. 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 azacidin (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 in nogle adaptere, spikes og lukkede systemer, hvorfor sådanne systemer ikke må anvendes til administration af lægemidlet efter rekonstitution.
5. Gummiproppen skal renses, og der sættes en ny sprøjte med kanyle i hætteglasset. Hætteglasset skal nu vendes om. Sørg for, at nålespidsen er under væskniveauet. Stemplet trækkes nu tilbage for at trække den nødvendige mængde lægemiddel til den korrekte dosis op. Sørg for at tømme evt. luft ud af sprøjten. Sprøjten med kanylen fjernes nu fra hætteglasset, og kanylen bortskaffes.
6. 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.
7. 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.
8. Indholdet af doseringssprøjten skal resuspenderes umiddelbart inden administration. Suspensionens temperatur på injektionstidspunktet bør være ca. 20 °C til 25 °C. 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.

Opbevaring af det rekonstituerede præparat

Til umiddelbar anvendelse

Suspensionen med Azacidine betapharm kan klargøres umiddelbart før brug, og den rekonstituerede suspension skal administreres inden for 45 minutter. Hvis der er forløbet mere end 45 minutter, skal den rekonstituerede suspension bortskaffes på korrekt vis, og en ny dosis klargøres.

Til senere anvendelse

Ved rekonstitution med vand til injektionsvæsker, som ikke er nedkølet, skal den rekonstituerede suspension sættes i køleskab (2 °C til 8 °C) straks efter rekonstitution og opbevares i køleskab i højst 8 timer. Hvis produktet har været opbevaret i køleskab i mere end 8 timer, skal suspensionen bortskaffes på korrekt vis, og en ny dosis klargøres.

Ved rekonstitution med nedkølet (2 °C til 8 °C) vand til injektionsvæsker skal den rekonstituerede suspension sættes i køleskab (2 °C til 8 °C) straks efter rekonstitution og opbevares i køleskab i højst 22 timer. Hvis produktet har været opbevaret i køleskab i mere end 22 timer, skal suspensionen bortskaffes på korrekt vis, og en ny dosis klargøres.

Sprøjten, der er fyldt med rekonstitueret suspension, skal have op til 30 minutter før administration til at nå en temperatur på ca. 20 °C til 25 °C. Hvis der er forløbet mere end 30 minutter, bør suspensionen bortskaffes på korrekt vis, og en ny dosis klargøres.

Beregning af en individuel dosis

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

$$\text{Samlet dosis (mg)} = \text{dosis (mg/m}^2\text{)} \times \text{BSA(m}^2\text{)}$$

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

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

Administration

Suspensionen må ikke filtreres efter rekonstitution.

Rekonstitueret Azacitidine betapharm bør injiceres subkutant (indfør kanylen ved en vinkel på 45° til 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 sted og aldrig i områder, hvor stedet er ømt, blodunderløbent, rødt eller hårdt.

Bortskaffelse

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