

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Azacitidine betapharm 25 mg/ml pulver til injeksjonsvæske, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass med pulver 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 til off-white lyofilisert pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

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

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

Den anbefalte startdosen for første behandlingssyklus for alle pasienter, uansett hematologiske laboratorieverdier ved utgangspunktet, er 75 mg/m² 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.

Laboratorieprøver

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

Dosejustering grunnet hematologisk toksisitet

Hematologisk toksisitet defineres som den laveste verdien som nås (nadir) i en gitt syklus dersom blodplatetallet 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 den absolutte differansen av nadirverdien og utgangsverdien pluss nadirverdi (dvs. blodverdi ved restitusjon \geq nadirverdi + $(0,5 \times [utgangsverdi - nadirverdi])$).

Pasienter uten reduksjon i blodverdier ved utgangspunktet (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 betapharm bør neste syklus med terapi utsettes inntil blodplatetallet og ANC er restituert. Dosejustering er ikke nødvendig dersom restitusjon oppnås innen 14 dager. Hvis restitusjon ikke er oppnådd innen 14 dager bør imidlertid dosen justeres i henhold til følgende tabell. Etter dosejustering bør syklusens varighet returneres til 28 dager.

Syklus-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 + $(0,5 \times [utgangsverdi - nadirverdi])$

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 betapharm 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 syklus av terapi med Azacitidine betapharm utsettes inntil blodplatetallet og ANC er restituert. Dosejustering er ikke nødvendig dersom restitusjon oppnås innen 14 dager. Dersom restitusjon ikke oppnås innen 14 dager bør imidlertid benmargens cellularitet bestemmes. Hvis benmargens cellularitet er $> 50\%$ bør ikke dosen justeres. Hvis benmargens cellularitet er $\leq 50\%$ 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* ≤ 21 dager	Restitusjon* > 21 dager
15-50%	100%	50%
$< 15\%$	100%	33%

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

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

Spesielle populasjoner

Eldre personer

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

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

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

neste syklus utsettes inntil verdiene returnerer til normalen eller utgangspunktet, og dosen bør reduseres med 50 % i den neste behandlingssyklusen (se pkt. 4.4).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

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

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Azacitidine betapharm hos barn i alderen 0 til 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

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

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

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Fremskredne ondartede leversvulster (se pkt. 4.4).

Amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hematologisk toksisitet

Behandling med azacitidin er assosiert med anemi, nøytropeni og trombocytopeni, spesielt under de 2 første syklusene (se pkt. 4.8). Fullstendige 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 azacitidin, spesielt hos pasienter med serumalbumin ved utgangspunktet < 30 g/l. Azacitidin er kontraindisert hos pasienter med fremskredne ondartede leversvulster (se pkt. 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon

Nyreabnormiteter som varierer fra økte serumkreatinin-nivåer til nyresvikt og død er rapportert hos pasienter behandlet med intravenøs azacitidin i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske midler. I tillegg utviklet 5 pasienter med kronisk myelogen leukemi (KML), som ble behandlet med azacitidin og etoposid, renal tubulær acidose definert som et fall i serum bikarbonat 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 hovedsaklig skiller ut via nyrene (se pkt. 4.2).

Laboratorieprøver

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

Hjerte- og lungesykdommer

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

Nekrotiserende fasciitt

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

Tumorlysesyndrom

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

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

Ingen formelle interaksjonsstudier med azacitidin er blitt utført.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder / Prevensjon hos menn og kvinner

Kvinner i fertil alder og menn må bruke sikker prevensjon under og opptil 3 måneder etter behandlingen.

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av azacitidin hos gravide kvinner. Studier på mus har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent. Basert på resultater fra dyrestudier og azacitidins virkningsmekanisme skal azacitidin ikke brukes under graviditet, spesielt under første trimester, hvis ikke den 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). Menn bør rådes til å ikke gjøre en kvinne gravid under behandling, og må bruke sikker prevensjon under og opptil 3 måneder etter behandlingen. 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 betapharm 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 til 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 overvåking etter markedsføring.

Frekvenser 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 utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Bivirkningene er presentert i tabellen nedenfor etter høyeste frekvens observert i de kliniske hovedstudiene.

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

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer	pneumoni*(inkludert bakterier, virus og sopp), nasofaryngitt	sepsis* (inkludert bakterier, virus og sopp), nøytropen sepsis*, luftveisinfeksjon (inkludert øvre luftveier og bronkitt), urinveisinfeksjon, cellulitt, divertikulitt, oral soppinfeksjon, sinusitt, faryngitt, rhinitt, herpes simplex, hudinfeksjon			nekrotiserende fasciitt*
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	febril nøytropeni, nøytropeni*, leukopeni, trombocytopeni, anemi	pancytopeni*, benmargssvikt			
Forstyrrelser i immunsystemet			overfølsomhet sreaksjoner		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	anoreksi, redusert appetitt, hypokalemi	dehydrering		tumorlyse syndrom	
Psykiatriske lidelser	søvnløshet	Forvirringstilstand, angst			
Nevrologiske sykdommer	svimmelhet, hodepine	intrakraniell blødning*, synkope, søvnighet, letargi			
Øyesykdommer		øyebldning, konjunktival blødning			
Hjertesykdommer		perikardial effusjon	perikarditt		
Karsykdommer		hypotensjon*, hypertensjon, ortostatisk hypotensjon, hematom			
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	dyspné, epistakse	pleuraeffusjon, funksjonsdyspné, faryngolaryngeal smerte		interstitiell lungesykdom	

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	diaré, oppkast, forstoppelse, kvalme, buksmerter (inkludert ubehag i øvre abdomen og abdomen)	gastrointestinal blødning* (inkludert blødning i munnen), hemorroidal blødning, stomatitt, gingival blødning, dyspepsi			
Sykdommer i lever og galleveier			leversvikt*, progressivt hepatisk koma		
Hud- og underhuds sykdommer	petekkier, pruritus (inkludert generalisert), utslett, ekkymose	purpura, alopeci, urtikaria, erytem, makuløst utslett	akutt febril nøytrofil dermatose, pyoderma gangrenosum		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	artralgi, muskel-/skjelettsmerter (inkludert rygg, skjelett og ekstremiteter)	muskelspasmer, myalgi			
Sykdommer i nyre og urinveier		nyresvikt*, hematuri, forhøyet serumkreatinin	renal tubulær acidose		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	pyreksi*, fatigue, asteni, brystsmarter, erytem på injeksjonsstedet, smerter på injeksjonsstedet, reaksjoner på injeksjonsstedet (uspesifiserte)	blåmerker, hematom, indurasjon, utslett, pruritus, betennelse, misfarging, nodul og blødning (på injeksjonsstedet), ubehag, frysninger, blødning på kateterstedet		nekrose på injeksjonsstedet	
Undersøkelser	vekttap				

*= fatale tilfeller er rapportert i sjeldne tilfeller

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 overvåkning av fullstendige blodverdier og utsettelse av azacitidin-administreringen i neste syklus, profylaktiske antibiotika og/eller støtte med vekstfaktorer (f.eks. G-CSF) for nøytropeni og blodoverføringer for anemi eller trombocytopeni etter behov.

Infeksjoner

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

vekstfaktorer (f.eks. G-CSF) for nøytropeni.

Blødninger

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

Overfølsomhet

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

Bivirkninger i hud- og underhudsvev

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

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

Pediatrik populasjon

I studie AZA-IMML-001 ble 28 pediatriske pasienter (i alderen 1 måned til under 18 år) behandlet med Azacitidine betapharm 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 Azacitidine betapharm 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 Azacitidine betapharm 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 [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.](#)

4.9 Overdosering

Ett tilfelle av overdosering med azacitidin ble rapportert under kliniske studier. En pasient opplevde diaré, kvalme og oppkast etter å ha mottatt en enkel intravenøs dose på omtrent 290 mg/m², 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 cytotoksisitet mot abnorme hematopoetiske celler i benmargen og hypometylering av DNA. De cytotoksiske effektene av azacitidin kan være et resultat av flere mekanismer, inkludert hemming av DNA, RNA og proteinsyntese, inkorporering i RNA og DNA og aktivering av veier for DNA-skade. Ikke-prolifererende celler er relativt ufølsomme overfor azacitidin. Inkorporering av azacitidin i DNA resulterer i inaktivering av DNA-metyltransferaser, som fører til hypometylering av DNA. DNA-hypometylering av abnorme metylerte gener involvert i normal regulering av cellecyklus, differensiering og dødsveier kan resultere i reekspressjon av gener og gjenopprettelse av krefthemmende funksjoner til kreftceller. Den relative viktigheten av DNA-hypometylering versus cytotoksisitet eller andre aktiviteter av azacitidin i forhold til kliniske utfall har ikke blitt fastlagt.

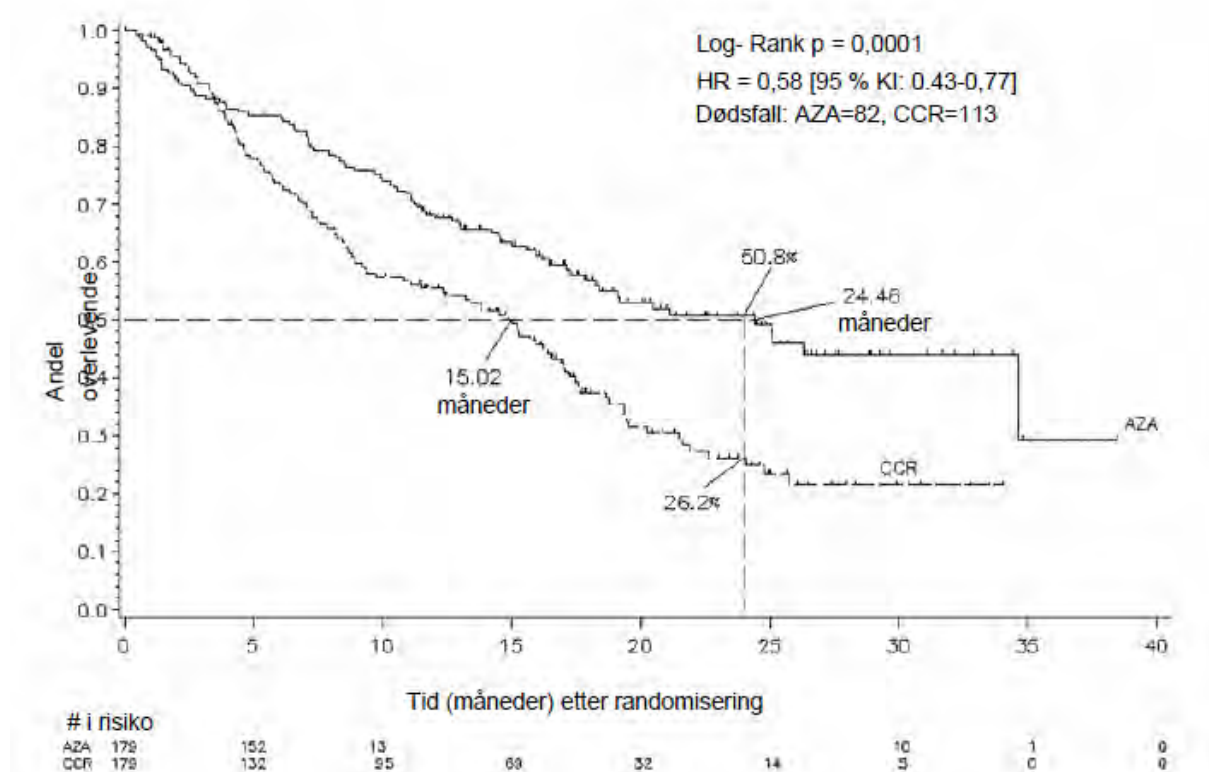
Klinisk effekt og sikkerhet

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

Effekten og sikkerheten av azacitidin ble studert i en internasjonal, multisenter, kontrollert, åpen, randomisert, parallellgruppe, fase-3 komparativ studie (AZA PH GL 2003 CL 001) hos voksne pasienter med: mellomstadium-2 og høyrisiko MDS i henhold til *International Prognostic Scoring*

System (IPSS), refraktær anemi med overskudd av blaster (RAEB), refraktær anemi med overskudd av blaster i transformasjon (RAEB-T) og modifisert kronisk myelomonocytisk leukemi (mCMML) i henhold til FAB-klassifikasjonssystemet. RAEB-T pasienter (21 % til 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/m² daglig i 7 dager, etterfulgt av en hvileperiode på 21 dager (28-dagers behandlingssyklus) i median 9 sykluser (spredning = 1-39), og med et gjennomsnitt på 10,2 sykluser. Innenfor pasientgruppen *Intent to Treat* (ITT) var median alder 69 år (spredning: 38 til 88 år).

I ITT-analysen av 358 pasienter (179 azacitidin og 179 CCR), var azacitidin-behandling assosiert med en median overlevelse på 24,46 måneder versus 15,02 måneder for de som mottok CCR-behandling, en forskjell på 9,4 måneder med en stratifisert log-rank p-verdi på 0,0001. Hasard-ratioen (HR) for denne behandlingseffekten var 0,58 (95 % KI: 0,43; 0,77). De 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 monosomy 7).

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

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

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

Responser 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 overlevelseshfordel 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

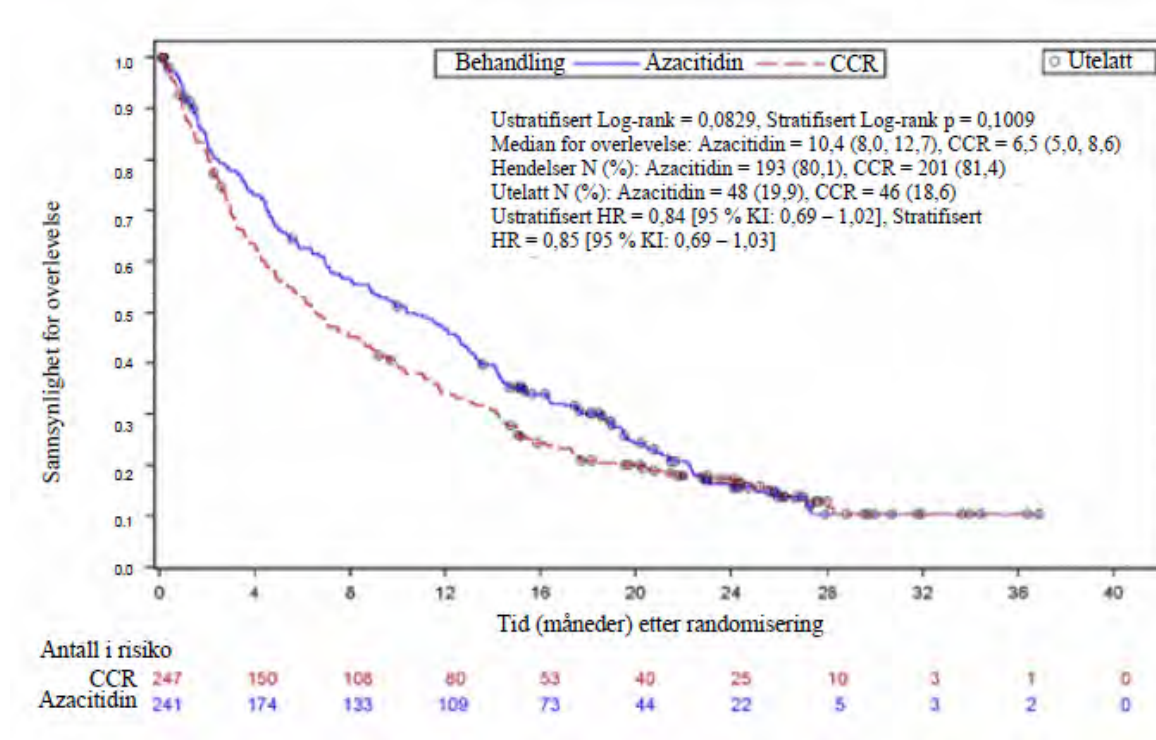
Resultatene presentert nedenfor representerer ITT-populasjonen studert i AZA-AML-001 (se pkt. 4.1 for godkjent indikasjon).

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 til 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/m²/dag i 7 dager, etterfulgt av en hvileperiode på 21 dager (28-dagers behandlingssyklus) i median 6 sykluser (spredning: 1 til 28), pasienter fikk BSC alene i median 3 sykluser (spredning: 1 til 20), pasienter fikk lavdose cytarabin i median 4 sykluser (spredning 1 til 25) og pasienter fikk standard intensiv kjemoterapi i median 2 sykluser (spredning: 1 til 3, induksjonssyklus pluss 1 eller 2 konsolideringssykluser).

Individuelle parametre ved utgangspunktet var sammenlignbare i azacitidin- og CCR-gruppene. Median alder hos forsøkspersonene var 75,0 år (spredning: 64 til 91 år), 75,2 % var kaukasiere og 59,0 % var menn. Ved utgangspunktet ble 60,7 % klassifisert som AML uten ytterligere spesifisering, 32,4 % som AML med 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 azacitidin-behandling assosiert med en median overlevelse på 10,4 måneder versus 6,5 måneder for de som mottok CCR-behandling, en forskjell på 3,8 måneder med en stratifisert log-rank p-verdi på 0,1009 (tosidig). Hasard-ratioen for denne behandlingseffekten var 0,85 (95 % KI: 0,69, 1,03). Verdiene for ett-årig overlevelse var 46,5 % hos pasienter som mottok azacitidin versus 34,3 % hos pasienter som mottok CCR.



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

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

I alle forhåndsspesifiserte undergrupper av (alder ≤ 75 år og ≥ 75 år], kjønn, rase, ECOG funksjonsstatus [0 eller 1 og 2], cytogenetisk risiko ved utgangspunktet [middels og dårlig], geografisk region, WHO-klassifisering av AML [inkludert AML med myelodysplasi-relaterte forandringer], WBC-verdi ved utgangspunktet $\leq 5 \times 10^9 / l$ og $\geq 5 \times 10^9 / l$], margblaster ved utgangspunktet $\leq 50\%$ og $> 50\%$] og tidligere anamnese med MDS], var det en trend til OS-fordel i favør av Azacitidine betapharm. 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.

Azacitidin-behandling bedret perifere blodverdier og førte til et redusert behov for RBC- og blodplattetransfusjon. En pasient ble ansett å være RBC- eller blodplattetransfusjonsavhengig ved utgangspunktet, dersom vedkommende fikk én eller flere RBC- eller blodplattetransfusjoner de siste 56 dagene (8 ukene) under eller før randomisering. En pasient ble ansett å være RBC- eller blodplattetransfusjonsuavhengig i behandlingsperioden, dersom vedkommende ikke fikk noen RBC- eller blodplattetransfusjoner 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 blodplattetransfusjonsavhengige ved utgangspunktet, ble 40,6% (95% KI: 30,9, 50,8) blodplattetransfusjonsuavhengige i behandlingsperioden, sammenlignet med 29,3% (95% KI: 19,7, 40,4) av pasientene i de kombinerte CCR-gruppene. Hos pasienter som var blodplattetransfusjonsavhengige ved utgangspunktet og som ble transfusjonsuavhengige under behandlingen, var median varighet av blodplattetransfusjonsuavhengighet 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 Azacitidine betapharm før HSCT hos pediatrike pasienter med nylig diagnostisert fremskreden MDS eller JMML. Det primære formålet med den kliniske studien var å evaluere virkningen av Azacitidine betapharm på responsrate ved sykklus 3, dag 28.

Pasienter (MDS, $n = 10$; JMML, $n = 18$, i alderen 3 måneder til 15 år; 71 % menn) ble behandlet med Azacitidine betapharm 75 mg/m² intravenøst, på dag 1 til 7 av en 28-dagers sykklus, 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 nevromfibromatose 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 sykklus 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 Azacitidine betapharm hadde 7 (43,8%) pasienter en vedvarende blodplatterespons (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 Azacitidine betapharm 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 Azacitidine betapharm sammenlignet med ingen kreftbehandling hos barn og ungdommer med AML ved molekylært tilbakefall etter CR1.

Sju pasienter (gjennomsnittlig alder 6,7 år [spredning: 2 til 12 år]: 71,4 % gutter) ble behandlet med intravenøs Azacitidine betapharm 100 mg/m², daglig på dagene 1 til 7 av hver 28-dagers syklus i maksimalt 3 sykluser.

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

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

Se pkt. 4.8 for sikkerhetsinformasjon.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter subkutan administrering av en enkeltdose på 75 mg/m², 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/m²) var omtrent 89 % basert på AUC.

Arealet under kurven og maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) etter subkutan administrering av azacitidin var omtrent proporsjonale i doseområdet 25 til 100 mg/m².

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

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

Eliminasjon

Azacitidin elimineres hurtig fra plasma med en gjennomsnittlig halveringstid (t_{1/2}) etter subkutan administrering på 41 ± 8 minutter. Ingen akkumulering oppstår etter subkutan administrering av 75 mg/m² azacitidin én gang daglig i 7 dager. Azacitidin og/eller dens metabolitter skilles hovedsaklig ut gjennom urinen. Etter intravenøs og subkutan administrering av ¹⁴C-azacitidin ble henholdsvis 85 og 50 % av den administrerte radioaktiviteten gjenfunnet i urin, mens < 1 % ble gjenfunnet i avføring.

Spesielle populasjoner

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

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/m² dose, nådde Azacitidine betapharm raskt C_{max} innen 0,083 timer i både MDS- og JMML-populasjonen. Det geometriske gjennomsnittet C_{max} var 1797,5 og 1066,3 ng/ml, og det geometriske gjennomsnittet AUC_{0-∞} 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 Azacitidine betapharm var høyere hos MDS-pasienter, mens moderat til høy mellom-pasient-variasjon ble merket for både AUC og C_{max}.

Det geometriske gjennomsnittet t_{1/2} 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/m² Azacitidine betapharm intravenøst i studie AZA-2002-BA-002. Gjennomsnittlig C_{max} og AUC_{0-t} av Azacitidine betapharm 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/m² var det geometriske gjennomsnittet for C_{max} og AUC_{0-tau} på syklus 1 dag 7, henholdsvis 1557 ng/ml og 899,6 ng-t/ml, med stor variasjon mellom testpersonene (CV % av henholdsvis 201,6% og 87,8%) observert. Azacitidin nådde raskt C_{max}, med en gjennomsnittstid på 0,090 timer postintravenøs administrasjon og sank med et geometrisk gjennomsnitt t_{1/2} 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.

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/m² var gjennomsnittlige eksponeringsverdier (AUC og C_{max}) hos individer med lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon økt med henholdsvis 11-21%, 15-27% og 41-66%, sammenlignet med individer med normal nyrefunksjon. Eksponeringen var imidlertid i samme generelle eksponeringsområde som hos individer med normal nyrefunksjon. Azacitidin kan administreres til pasienter med nedsatt nyrefunksjon uten justering av startdosen, gitt at disse pasientene overvåkes for toksisitet ettersom azacitidin og/eller dens metabolitter hovedsaklig skilles ut via nyrene.

Farmakogenomikk

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Azacididin inducerer 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 induserte svulster i det hematopoetiske systemet hos hunnmus når det ble administrert intraperitonealt 3 ganger per uke i 52 uker. En økt forekomst av svulster i det lymforetikulære systemet, lunger, brystkjertler og hud ble sett hos mus behandlet med 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 organogeneringen. 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 organogeneringen. Føtale abnormiteter under organogeneringen 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 Hjelpstoffer

Mannitol (E 421)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass, pulver

3 år

Etter rekonstitusjon

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

Holdbarhet av rekonstituert legemiddel kan forlenges ved rekonstitusjon med avkjølt (2 °C-8 °C) vann til injeksjonsvæsker. Når Azacididine betapharm 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

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Gjennomsiktig hetteglass (type I) forseglet med propp i bromobutylgummi og flip-off-forsegling, inneholdende 100 mg azacitidin.

Pakningsstørrelse: 1 hetteglass

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Anbefalinger for sikker håndtering

Azacitidine betapharm er et cytotoksisk legemiddel, og som med andre potensielt toksiske forbindelser bør forsiktighet utvises ved håndtering og tilberedning av azacitidin-suspensjoner. Prosedyrer for riktig håndtering og destruksjon av legemidler mot kreft bør brukes.

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

Rekonstitusjonsprosedyre

Azacitidine betapharm skal rekonstitueres med vann til injeksjonsvæsker. Holdbarhet av rekonstituert legemiddel kan forlenges ved rekonstituering med avkjølt (2 -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 kanyle(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 kasseres hvis den inneholder store partikler eller agglomerater. Suspensjonen skal ikke filtreres etter rekonstitusjon, idet 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 kasseres på passende måte og en ny dose tilberedes. For å resuspendere, rull

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

Oppbevaring av rekonstituert legemiddel

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

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 azacitidin-doser basert på en gjennomsnittlig BSA-verdi på 1,8 m².

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

Administrasjonsmåte

Rekonstituert Azacitidine betapharm bør injiseres subkutant i overarmen, låret eller buken, (sett inn kanylen i 45° til 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.

Destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

betapharm Arzneimittel GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1416/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

betapharm Arzneimittel GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Tyskland

Dr. Reddy's Laboratories (UK) Limited
6 Riverview Road, East Riding Of Yorkshire
HU17 0LD Beverley
Storbritannia

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Azacidine betapharm 25 mg/ml pulver til injeksjonsvæske, suspensjon
azacitidin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også mannitol.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injeksjonsvæske, suspensjon.
1 hetteglass - 100 mg

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til engangsbruk. Rist suspensjonen kraftig før administrering.
Subkutan bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytostatikum

8. UTLØPSDATO

EXP

Les pakningsvedlegget vedrørende holdbarhet av rekonstituert legemiddel.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

betapharm Arzneimittel GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1416/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS-ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Azacitidine betapharm 25 mg/ml pulver til injeksjonsvæske, suspensjon
azacitidin
Subkutan bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

100 mg

6. ANNET

Cytostatikum

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Azacitidine betapharm 25 mg/ml pulver til injeksjonsvæske, suspensjon azacitidin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Azacitidine betapharm er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Azacitidine betapharm
3. Hvordan du bruker Azacitidine betapharm
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Azacitidine betapharm
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Azacitidine betapharm er og hva det brukes mot

Hva Azacitidine betapharm er

Azacitidine betapharm er et legemiddel mot kreft som tilhører en legemiddelgruppe som kalles "antimetabolitter". Azacitidine betapharm inneholder virkestoffet "azacitidin".

Hva Azacitidine betapharm brukes mot

Azacitidine betapharm brukes hos voksne som ikke kan få stamcelletransplantasjon for å behandle:

- høyrisiko myelodysplastiske syndromer (MDS).
- kronisk myelomonocytisk leukemi (CMML).
- akutt myelogen leukemi (AML).

Dette er sykdommer som påvirker benmargen og kan medføre problemer med normal blodcelleproduksjon.

Hvordan Azacitidine betapharm virker

Azacitidine betapharm virker ved å hindre at kreftceller vokser. Azacitidin går inn i cellenes genmateriale (ribonukleinsyre (RNA) og deoksyribonukleinsyre (DNA)). Det antas å virke ved å endre hvordan cellene skrur gener på og av, samt ved å hindre at det dannes nytt RNA og DNA. Disse virkningene antas å korrigere problemer med modning og vekst av unge blodceller i benmargen som forårsaker myelodysplastiske lidelser, og å drepe kreftceller ved leukemi.

Snakk med lege eller sykepleier hvis du har spørsmål om hvordan Azacitidine betapharm virker eller hvorfor legen har foreskrevet dette legemidlet til deg.

2. Hva du må vite før du bruker Azacitidine betapharm

Bruk ikke Azacitidine betapharm

- dersom du er allergisk overfor azacitidin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har fremskreden leverkreft.
- dersom du ammer.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Azacitidine betapharm:

- dersom du har nedsatt antall blodplater, røde eller hvite blodceller.
- dersom du har nyresykdom.
- dersom du har leversykdom.
- dersom du har hatt hjertesykdom eller hjerteinfarkt eller lungesykdom.

Blodprøver

Det vil tas blodprøver av deg før du begynner behandlingen med Azacitidine betapharm og ved begynnelsen av hver behandlingsperiode (kalt en "syklus"). Dette er for å sjekke at du har nok blodceller og at leveren og nyrene dine fungerer ordentlig.

Barn og ungdom

Azacitidine betapharm er ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Azacitidine betapharm

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette er fordi Azacitidine betapharm kan påvirke hvordan enkelte andre legemidler virker. I tillegg kan enkelte andre legemidler påvirke hvordan Azacitidine betapharm virker.

Graviditet, amming og fertilitet

Graviditet

Du må ikke bruke Azacitidine betapharm under graviditet da det kan skade barnet.

Bruk sikker prevensjon under og opptil 3 måneder etter behandling.

Du må fortelle legen din umiddelbart hvis du blir gravid under behandling.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Amming

Du må ikke amme mens du bruker Azacitidine betapharm. Det er ikke kjent om dette legemidlet skilles ut i morsmelk hos mennesker.

Fertilitet

Menn bør ikke få barn mens de mottar behandling med Azacitidine betapharm. Bruk sikker prevensjon under og opptil 3 måneder etter behandling med dette legemidlet.

Snakk med legen din hvis du ønsker å bevare spermen din før du begynner med denne behandlingen.

Kjøring og bruk av maskiner

Ikke kjør bil eller bruk verktøy eller maskiner dersom du får bivirkninger, som tretthet (fatigue).

3. Hvordan du bruker Azacitidine betapharm

Før du mottar Azacitidine betapharm vil legen din gi deg en annen medisin for å forhindre kvalme og oppkast ved begynnelsen av hver behandlingssyklus.

- Den anbefalte dosen er 75 mg per m² kroppsoverflate. Legen din vil bestemme den korrekte dosen av dette legemidlet for deg avhengig av din generelle helsetilstand, høyde og vekt. Legen din vil sjekke utviklingen din og kan endre dosen om nødvendig.
- Azacitidine betapharm gis hver dag i én uke, etterfulgt av en hvileperiode på 3 uker. Denne "behandlingssyklusen" vil gjentas hver 4 uke. Du vil vanligvis få minst 6 behandlingssykluser.

Dette legemidlet vil gis til deg som en injeksjon under huden (subkutan) av en lege eller sykepleier. Det kan gis under huden på låret, magen eller overarmen.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt legen din umiddelbart dersom du merker noen av de følgende bivirkninger:

- **Døsighet, skjelving, gulsott, oppblåst mage og blåmerker som lett oppstår.** Dette kan være symptomer på leversvikt og kan være livstruende.
- **Hevelse i ben og føtter, ryggsmarter, redusert vannlating, økt tørste, rask puls, svimmelhet og kvalme, oppkast eller redusert appetitt og følelse av forvirring, rastløshet eller tretthet (fatigue).** Dette kan være symptomer på nyresvikt og kan være livstruende.
- **Feber.** Dette kan eventuelt være på grunn av en infeksjon som et resultat av lave nivåer med hvite blodceller, som kan være livstruende.
- **Brystmerter eller andpustenhet som kan være ledsaget av feber.** Dette kan være på grunn av en infeksjon i lungene kalt "pneumoni" (lungebetennelse), og kan være livstruende.
- **Blødninger.** Slik som blod i avføringen grunnet blødning i magen eller tarmene, eller blødning i hodet. Dette kan være symptomer på at du har for lavt nivå av blodplater i blodet.
- **Pustevansker, hevelser i leppene, kløe eller utslett.** Dette kan være på grunn av en allergisk (overfølsomhets-) reaksjon.

Andre bivirkninger omfatter:

Svært vanlige bivirkninger (kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

- Redusert antall røde blodceller (anemi). Du kan føle deg trett og blek.
- Redusert antall hvite blodceller. Dette kan være ledsaget av feber. Du er også mer utsatt for å få infeksjoner.
- Lavt antall blodplater (trombocytopeni) Du er mer utsatt for å få blødninger og blåmerker.
- Forstoppelse, diaré, kvalme, oppkast.
- Lungebetennelse.
- Brystmerter, andpustenhet.
- Tretthet (fatigue).
- En reaksjon på injeksjonsstedet inkludert rødhet, smerte eller en hudreaksjon.
- Tap av appetitt.
- Leddsmerter.
- Blåmerker.
- Utslett.
- Røde eller lilla flekker under huden.
- Smerter i magen (buksmerter).
- Kløe.
- Feber.
- Sår nese og hals.
- Svimmelhet.
- Hodepine.
- Søvnproblemer (søvnløshet).
- Neseblødning (epistakse).
- Muskelverk.
- Svakhet (asteni).
- Vekttap.
- Lavt nivå av kalium i blodet.

Vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 10 personer)

- Blødninger inne i hodet ditt.
- En infeksjon i blodet forårsaket av en bakterie (blodforgiftning). Dette kan være på grunn av lave nivåer med hvite blodceller.

- Benmargssvikt. Dette kan forårsake lave nivåer av røde og hvite blodceller og blodplater.
- En type anemi hvor de røde og hvite blodcellene og blodplatene dine er redusert.
- En urinveisinfeksjon.
- En virusinfeksjon som forårsaker forkjølelsessår (herpes).
- Blødende gommer, blødninger i magen eller tarmene, blødning fra endetarmen grunnet hemorroider (hemorroidal blødning), blødning i øyet, blødninger under huden eller inn i huden (hematom).
- Blod i urinen.
- Sår i munnen og på tungen.
- Endringer i huden ved injeksjonsstedet. Disse inkluderer hevelser, en hard kul, blåmerker, blødning inn i huden (hematom), utslett, kløe og endringer i hudfargen.
- Rødhet i huden.
- Hudinfeksjon (cellulitt).
- En infeksjon i nesen og halsen, eller sår hals.
- Sår eller rennende nese eller bihuler (bihulebetennelse).
- Høyt eller lavt blodtrykk (hypertensjon eller hypotensjon).
- Andpustenhet ved bevegelse.
- Smerter i halsen og stemmebåndene.
- Fordøyelsesbesvær.
- Sløvhets (letargi).
- Generell uvelsfølelse.
- Angst.
- Forvirring.
- Hårtap.
- Nyresvikt.
- Dehydrering (uttørking).
- Hvitt belegg på tungen, innsiden av kinnene og av og til oppunder ganen, på tannkjøtt og mandler (soppinfeksjon i munnen).
- Besvimelse.
- Blodtrykksfall når man står oppreist (ortostatisk hypotensjon), som medfører svimmelhet ved overgang til stående eller sittende stilling.
- Søvnighet, døsighet.
- Blødning på grunn av en kateterslange.
- En sykdom som rammer tarmen og kan medføre feber, oppkast og magesmerter (divertikulitt).
- Væske rundt lungene (pleuraeffusjon).
- Skjelving (frysninger).
- Muskelspasmer.
- Utstående kløende utslett på huden (urtikaria).
- Ansamling av væske rundt hjertet (perikardial effusjon).

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 100 personer)

- Allergiske (overfølsomhets-) reaksjoner.
- Skjelving.
- Leversvikt.
- Store, plommefargede, hevede, smertefulle flekker på huden med feber.
- Smertefull sår dannelse i huden (pyoderma gangrenosum).
- Betennelse i hjerteposen (perikarditt).

Sjeldne bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 1000 personer)

- Tørrhoste.
- Smertefri hevelse i fingertuppene (clubbing).
- Tumorlysesyndrom - stoffskiftekomplikasjoner som kan oppstå ved kreftbehandling og noen ganger selv uten behandling. Disse komplikasjonene skyldes stoffer fra døende kreftceller og kan omfatte følgende: endret blodsammensetning, høyt kalium, fosfor, urinsyre og lavt kalsium, som medfører endret nyrefunksjon, hjertebank, kramper og av og til dødsfall.

Ikke kjent (kan ramme et ukjent antall personer)

- Infeksjon i dypere hudlag, som sprer seg raskt og skader hud og vev, og som kan være livstruende (nekrotiserende fasciitt).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Azacitidine betapharm

Din lege, ditt apotek eller din sykepleier har ansvaret for oppbevaringen av Azacitidine betapharm. De har også ansvaret for å tilberede og destruere ubrukt Azacitidine betapharm på korrekt måte.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten på hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

For uåpnede hetteglass med dette legemidlet er det ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Ved bruk umiddelbart

Etter at suspensjonen er tilberedt skal den brukes innen 45 minutter.

Ved senere bruk

Dersom Azacitidine betapharm-suspensjonen tilberedes med vann til injeksjonsvæsker som ikke er avkjølt, må suspensjonen settes i kjøleskap (2 °C-8 °C) umiddelbart etter tilberedning, og oppbevares i kjøleskapet i maksimalt 8 timer.

Dersom Azacitidine betapharm-suspensjonen tilberedes med vann til injeksjonsvæsker som har blitt oppbevart i kjøleskap (2 °C-8 °C), må suspensjonen settes i kjøleskap (2 °C-8 °C) umiddelbart etter tilberedning, og oppbevares i kjøleskapet i maksimalt 22 timer.

Man bør la suspensjon oppnå romtemperatur (20 °C-25 °C) ved å ta den ut av kjøleskapet opptil 30 minutter før bruk.

Dersom det er store partikler i suspensjonen bør den kastes.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Azacitidine betapharm

- Virkestoff er azacitidin. Ett hetteglass inneholder 100 mg azacitidin. Etter utspeding med 4 ml vann til injeksjonsvæsker inneholder den utspedde suspensjonen 25 mg/ml azacitidin.
- Andre innholdsstoffer er mannitol (E 421).

Hvordan Azacitidine betapharm ser ut og innholdet i pakningen

Azacitidine betapharm er et hvitt til offwhite pulver til injeksjonsvæske, suspensjon og leveres i et hetteglass inneholdende 100 mg azacitidin. Hver pakning inneholder ett hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

betapharm Arzneimittel GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Tyskland

Tilvirker

betapharm Arzneimittel GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Tyskland
eller

Dr. Reddy's Laboratories (UK) Limited
6 Riverview Road, East Riding Of Yorkshire
HU17 0LD Beverley
Storbritannia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Reddy Pharma Iberia S.A.U.
Avenida Josep Tarradellas nº 38
E-08029 Barcelona
Tel: + 34 93 355 49 16
spain@drreddys.com

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

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

Κόπος

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

Latvija

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:**Anbefalinger for sikker håndtering**

Azacitidine betapharm er et cytotoxisk legemiddel, og som med andre potensielt toksiske forbindelser bør forsiktighet utvises ved håndtering og tilberedning av azacitidin-suspensjoner. Prosedyrer for

riktig håndtering og destruksjon av legemidler mot kreft bør brukes.

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

Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under (se ”Rekonstitusjonsprosedyre”).

Rekonstitusjonsprosedyre

Azacitidine betapharm 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 kasseres hvis den inneholder store partikler eller agglomerater. Suspensjonen må ikke filtreres etter rekonstitusjon, idet 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 kanyler 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 kanyler (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 doseringssprøyten må resuspenderes umiddelbart før administrering. Suspensjonens temperatur ved injeksjonstidspunktet skal være ca. 20 °C-25 °C. For å resuspendere, rull sprøyten kraftig mellom håndflatene til en homogen, uklar suspensjon oppnås. Suspensjonen bør kasseres hvis den inneholder store partikler eller agglomerater.

Oppbevaring av rekonstituert legemiddel

Til omgående bruk

Azacitidine betapharm-suspensjonen kan tilberedes umiddelbart før bruk og den rekonstituerte suspensjonen bør administreres innen 45 minutter. Hvis det har gått mer enn 45 minutter bør den rekonstituerte suspensjonen kasseres på passende måte og en ny dose tilberedes.

Til senere bruk

Ved rekonstituering med vann til injeksjonsvæsker som ikke er avkjølt, må den rekonstituerte suspensjonen umiddelbart etter rekonstituering plasseres i et kjøleskap (2 °C-8 °C), og oppbevares i kjøleskapet i maksimalt 8 timer. Hvis det har vært oppbevart i kjøleskapet i mer enn 8 timer bør suspensjonen kasseres på passende måte og en ny dose tilberedes.

Ved rekonstituering med avkjølt (2 °C-8 °C) vann til injeksjonsvæsker, må den rekonstituerte suspensjonen umiddelbart etter rekonstituering plasseres i et kjøleskap (2 °C-8 °C), og oppbevares i kjøleskapet i maksimalt 22 timer. Hvis det har vært oppbevart i kjøleskapet i mer enn 22 timer bør suspensjonen kasseres på passende måte og en ny dose tilberedes.

Man bør la sprøyten med rekonstituert suspensjon oppnå en temperatur på 20 °C-25 °C ved å ta den ut av kjøleskapet opp til 30 minutter før administrering. Hvis det har gått mer enn 30 minutter bør suspensjonen kasseres på passende måte og en ny dose tilberedes.

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 azacitidin-doser basert på en gjennomsnittlig BSA-verdi på 1,8 m².

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

Administrasjonsmåte

Suspensjonen skal ikke filtreres etter rekonstitusjon.

Rekonstituert Azacitidine betapharm 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.

Destruksjon

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