

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Azacidine Mylan 25 mg/ml pulver till injektionsvätska, suspension

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska med pulver innehåller 100 mg azacididin. Efter beredning innehåller varje ml av suspensionen 25 mg azacididin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till injektionsvätska, suspension (pulver för injektion).  
Vitt, frystorkat pulver.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

### 4.2 Dosering och administreringsätt

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

#### Dosering

För alla patienter, oavsett hematologiska laborietvärden vid baseline, är den rekommenderade startdosen i den första behandlingscykeln 75 mg/m<sup>2</sup> kroppsyta, injicerad subkutant dagligen i 7 dagar följt av en viloperiod om 21 dagar (28 dagars behandlingscykel).

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

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

Azacidine Mylan ska inte användas omväxlande med oralt azacididin. Doserings- och schemarekommendationer för oralt azacididin skiljer sig från injicerbart azacididin på grund av skillnader i exponering. Det rekommenderas att hälso- och sjukvårdspersonal verifierar läkemedlets namn, dos samt administreringsväg.

### Laboratorievärden

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

### *Dosjustering på grund av hematologisk toxicitet*

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

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

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

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

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

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

*Patienter med sänkta blodkroppsvärden vid baseline (dvs. WBC  $< 3,0 \times 10^9/l$ , ANC  $< 1,5 \times 10^9/l$ , eller trombocyter  $< 75,0 \times 10^9/l$ ) före den första behandlingen*

Nästa cykel ska inte skjutas upp och ingen dosjustering görs om sänkningen av WBC eller ANC eller trombocyttallet efter behandling med Azacitidine Mylan, jämfört med värdena före behandling, är  $\leq 50$  %, eller större än 50 % men med en förbättring av differentieringen i någon cellinje.

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

Benmärgens cellularitet	Dos under nästa cykel om återhämtning inte uppnås inom 14 dagar (%)	
	Återhämtning* $\leq 21$ dagar	Återhämtning* $> 21$ dagar
15 – 50 %	100 %	50 %
$< 15$ %	100 %	33 %

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

Efter dosändring ska nästa cykels duration återgå till 28 dagar.

### Särskilda populationer

#### *Äldre personer*

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

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

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

#### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

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

#### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för Azacidine Mylan för barn i åldern 0 – 17 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

### Administreringssätt

Berett Azacidine Mylan ska injiceras subkutant i överarmen, låret eller buken.

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

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

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.  
Framsakridna maligna levertumörer (se avsnitt 4.4).  
Amning (se avsnitt 4.6).

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Hematologisk toxicitet

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

### Nedsatt leverfunktion

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

### Nedsatt njurfunktion

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

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

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

### Laboratorievärden

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

### Hjärt- och lungsjukdom

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

Utvärdering av hjärta och lungor före och under behandlingen bör övervägas.

### Nekrotiserande fasciit

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

### Tumörlyssyndrom

De patienter som löper risk att utveckla tumörlyssyndrom är de med stor tumörbörda före behandlingen.

Dessa patienter ska övervakas noga och lämpliga försiktighetsåtgärder vidtas.

### Differentieringssyndrom

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

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

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

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

Inga formella kliniska interaktionsstudier med azacitidin har utförts.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Fertila kvinnor/Födelsekontroll hos män och kvinnor

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

##### Graviditet

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

##### Amning

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

##### Fertilitet

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

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

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

#### **4.8 Biverkningar**

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

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

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

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

De vanligaste allvarliga biverkningarna (≥10 %) som observerades i AZA-AML-001 inom azacitidinbehandlingsarmen inbegrep febril neutropeni (25,0 %), pneumoni (20,3 %) och pyrexi

(10,6 %). Andra mindre ofta rapporterade allvarliga biverkningar i azacitidinbehandlingsarmen inbegrep sepsis (5,1 %), anemi (4,2 %), neutropen sepsis (3,0 %), urinvägsinfektion (3,0 %), trombocytopeni (2,5 %), neutropeni (2,1 %), cellulit (2,1 %), yrsel (2,1 %) och dyspné (2,1 %).

De vanligast rapporterade biverkningarna ( $\geq 30$  %) vid azacitidinbehandling var gastrointestinala händelser, inklusive förstoppning (41,9 %), illamående (38,9 %) och diarré (36,9 %; vanligen grad 1–2), allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället inklusive pyrexia (37,7 %; vanligen grad 1–2) och hematologiska händelser, inklusive febril neutropeni (32,2 %) och neutropeni (30,1 %; vanligen grad 3–4).

#### Biverkningslista i tabellform

Tabell 1 nedan innehåller biverkningar, förenade med azacitidinbehandling, vilka har setts i de kliniska huvudstudierna för MDS och AML och vid uppföljning efter godkännande.

Frekvenserna definieras enligt följande indelning: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Biverkningar presenteras i tabellen nedan enligt den högsta frekvensen som observerats i någon av de kliniska huvudstudierna.

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

Organsystem-klass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>Infektioner och infestationer</b>	pneumoni* (inklusive bakteriell, viral och fungös), nasofaryngit	sepsis* (inklusive bakteriell, viral och fungös), neutropen sepsis*, luftvägsinfektion (inkluderar övre och bronkit), urinvägsinfektion, cellulit, divertikulit, oral svampinfektion, sinuit, faryngit, rinit, herpes simplex, hudinfektion			nekrotiserande fasciit*
<b>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</b>					differen-tierings-syndrom* <sup>a</sup>
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	febril neutropeni*, neutropeni, leukopeni, trombocytopeni, anemi	pancytopeni*, benmärgssvikt			
<b>Immun-systemet</b>			Överkänslighetsreaktioner		
<b>Metabolism och nutrition</b>	anorexi, nedsatt aptit, hypokalemi	dehydrering		tumörlys-syndrom	

<b>Organsystem-klass</b>	<b>Mycket vanliga</b>	<b>Vanliga</b>	<b>Mindre vanliga</b>	<b>Sällsynta</b>	<b>Ingen känd frekvens</b>
<b>Psykiska störningar</b>	insomni	förvirringstillstånd, ångest			
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	yrsel, huvudvärk	intrakraniell blödning*, synkope, somnolens, letargi			
<b>Ögon</b>		ögonblödning, konjunktival blödning			
<b>Hjärtat</b>		Perikardiell effusion	perikardit		
<b>Blodkärl</b>		hypotoni*, hypertoni, ortostatisk hypotoni, hematom			
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	dyspné, epistaxis	pleuraeffusion, dyspné vid ansträngning, faryngolaryngeal smärta		inter-stitiell lungsjukdom	
<b>Magtarmkanalen</b>	diarré, kräkning, förstoppning, illamående, buksmärta (inkluderar övre och obehag i buken)	gastrointestinal blödning* (inkluderar blödning i munnen), hemorrojdblödning, stomatit, gingival blödning, dyspepsi			
<b>Lever och gallvägar</b>			leversvikt*, progredierande leverkoma		
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	petekier, pruritus (inkluderar generaliserad), utslag, ecchymos	purpura, alopeci, urtikaria, erytem, makulära utslag	akut febril neutrofil dermatos, pyoderma gangrenosum		
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	artralgi, muskuloskeletal smärta (inklusive smärta i rygg, skelett och extremitet)	muskelspasmer, myalgi			
<b>Njurar och urinvägar</b>		njursvikt*, hematuri, förhöjt serumkreatinin	renal tubulär acidosis		



Organsystem-klass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället</b>	pyrexia*, trötthet, asteni, bröstsmärta, erytem vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället (ospecificerad)	blåmärke, hematom, induration, utslag, pruritus, inflammation, missfärgning, knöl och blödning (vid injektionsstället), allmän sjukdomskänsla, frossa, blödning vid kateterstället		nekros vid injektionsstället (vid injektionsstället)	
<b>Under-sökningar</b>	viktminskning				

\* = fatal utgång har rapporterats i sällsynta fall

<sup>a</sup> = se avsnitt 4.4

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### *Hematologiska biverkningar*

De vanligast rapporterade ( $\geq 10\%$ ) hematologiska biverkningarna i samband med azacitidinbehandling inkluderar anemi, trombocytopeni, neutropeni, febril neutropeni och leukopeni, som vanligen var av grad 3 eller 4. Risken är större att dessa händelser inträffar under de första 2 cyklerna, varefter de inträffar mindre ofta hos patienter med återställd hematologisk funktion.

De flesta hematologiska biverkningarna hanterades med rutinkontroll med fullständig blodkroppsräkning och uppskjuten administrering av azacitidin under nästa cykel, profylaktiskt antibiotika och/eller stödbehandling med tillväxtfaktor (t.ex. G-CSF) för neutropeni och transfusioner för anemi eller trombocytopeni efter behov.

#### *Infektioner*

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

#### *Blödningar*

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

#### *Överkänslighet*

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

#### *Biverkningar i hud och subkutan vävnad*

Majoriteten av biverkningarna i hud och subkutan vävnad var associerade med injektionsstället. I de pivotala studierna ledde ingen av dessa biverkningar till att azacitidin sattes ut eller till att azacitidindosen sänktes. De flesta biverkningarna uppträdde under de första 2 cyklerna av behandlingen och tenderade att minska under efterföljande cykler. Biverkningar i subkutan vävnad, som utslag/inflammation/pruritus vid injektionsstället, utslag, erytem och hudlesioner, kan kräva behandling med samtidiga läkemedel, som antihistaminer, kortikosteroider och icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID). Dessa hudreaktioner måste skiljas från mjukdelsinfektioner, som ibland förekommer vid injektionsstället. Mjukdelsinfektioner, inklusive cellulit och

nekrotiserande fasciit som i sällsynta fall leder till döden, har rapporterats med azacitidin efter godkännandet för försäljning. Beträffande klinisk behandling av infektiösa biverkningar, se avsnitt 4.8, Infektioner.

#### *Biverkningar i magtarmkanalen*

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

#### *Biverkningar i njurarna*

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

#### *Biverkningar i levern*

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

#### *Hjärthändelser*

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

#### *Äldre population*

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

#### *Pediatrik population*

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

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

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

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

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

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

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Ett fall av överdosering rapporterades under kliniska prövningar. En patient upplevde diarré, illamående och kräkning efter att ha fått en intravenös enkeldos om ca 290 mg/m<sup>2</sup>, nästan 4 gånger den rekommenderade startdosen.

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

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

#### Verkningsmekanism

Azacitidin anses utöva sina antineoplastiska effekter genom multipla mekanismer, däribland cytotoxicitet på abnorma hematopoetiska celler i benmärgen och hypometylering av DNA. Azacitidins cytotoxiska effekter kan vara resultatet av multipla mekanismer, däribland hämning av DNA-, RNA- och proteinsyntesen, inkorporering i RNA och DNA och aktivering av DNA-skadande vägar. Icke-prolifererande celler är relativt okänsliga för azacitidin. Inkorporering av azacitidin i DNA resulterar i inaktivering av DNA-metyltransferaser, vilket leder till hypometylering av DNA.

DNA-hypometylering av avvikande metylerade gener som är involverade i normal cellcykelreglering, differentiering och dödsvägar kan resultera i återuttryck av gener och återställande av cancerhämmande funktioner i cancerceller. Den relativa betydelsen av DNA-hypometylering jämfört med cytotoxicitet eller azacitidins andra aktiviteter för kliniska resultat har inte fastställts.

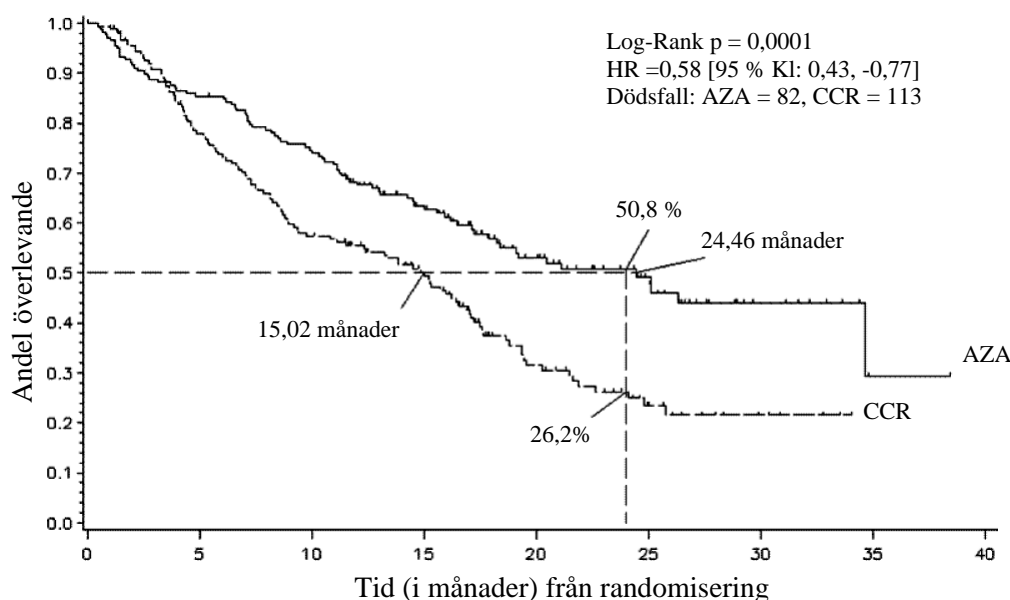
#### Klinisk effekt och säkerhet

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

Effekten och säkerheten för azacitidin studerades i en internationell, kontrollerad, öppen, randomiserad, jämförande multicenterstudie i fas 3 med parallella grupper (AZA PH GL 2003 CL 001) på vuxna patienter med MDS klassificerad som intermediär-2-risk eller högrisk enligt IPSS (International Prognostic Scoring System), refraktär anemi med överskott av blaster (refractory anaemia with excess blasts, RAEB), refraktär anemi med överskott av blaster i transformation (refractory anaemia with excess blasts in transformation, RAEB-T) och modifierad kronisk myelomonocytär leukemi (mCMML) enligt det fransk-amerikansk-brittiska klassificeringssystemet (FAB). RAEB-T patienter (21–30 % blaster) betraktas nu som patienter med AML enligt WHO: s nuvarande klassificeringssystem. Azacitidin plus bästa understödande behandling (best supportive care, BSC) (n = 179) jämfördes med konventionella behandlingsregimer (conventional care regimens, CCR). CCR bestod av enbart BSC (n = 105), lågdos-cytarabin plus BSC (n = 49) eller induktionskemoterapi av standardtyp plus BSC (n = 25). Patienterna valdes av sina läkare i förväg ut till att få en av de tre CCR före randomiseringen. De patienter som inte randomiserades till azacitidin fick denna förvalda regim. I inklusionskriterierna ingick att patienterna måste ha en performance status på 0–2 enligt ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). Patienter med sekundärt MDS uteslöts från studien. Studiens primära effektmått var total överlevnad. Azacitidin gavs som en subkutan dos om 75 mg/m<sup>2</sup> dagligen i 7 dagar följt av en viloperiod om 21 dagar (28 dagars behandlingscykel) i ett medianantal cykler om 9 (intervall = 1–39) och ett genomsnittligt antal cykler om 10,2. I Intent to Treat-populationen (ITT) var medianålder 69 år (intervall 38 – 88 år).

ITT-analysen av 358 patienter (179 azacitidin och 179 CCR) visade att behandling med azacitidin var associerad med en medianöverlevnad på 24,46 månader jämfört med 15,02 månader för dem som fick en behandling med CCR, en skillnad om 9,4 månader med ett stratifierat log-rank p-värde på 0,0001. Riskkvoten (*Hazard ratio*, HR) för denna behandlingseffekt var 0,58 (95 % KI: 0,43; 0,77).

Tvåårsöverlevnaden var 50,8 % hos de patienter som fick azacitidin jämfört med 26,2 % hos de patienter som fick CCR ( $p < 0,0001$ ).



Antal med risk

AZA	179	152	130	85	52	30	10	1	0
CCR	179	132	95	69	32	14	5	0	0

Nyckel: AZA = azacitidin; CCR = conventional care regimens; KI = konfidensintervall; HR = hazard ratio

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

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

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

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

Behandling med azacitidin var också förenad med en minskning av cytopenier med tillhörande symptom.

Behandling med azacitidin ledde till minskat behov av transfusioner av erythrocyter och trombocyter. Av de patienter i azacitidngruppen som var beroende av erythrocyttransfusioner vid baseline, blev 45,0 % oberoende av erythrocyttransfusioner under behandlingsperioden, jämfört med 11,4 % av patienterna i den samlade grupp som fick CCR (en statistiskt signifikant ( $p < 0,0001$ ) skillnad om 33,6 % (95 % KI: 22,4; 44,6). Hos patienter som var beroende av erythrocyttransfusioner vid baseline och som blev oberoende, var mediantidurationen av oberoendet av erythrocyttransfusioner 13 månader i azacitidngruppen.

Behandlingssvaret bedömdes av prövaren eller av den oberoende granskningskommittén (Independent Review Committee, IRC). Det samlade behandlingssvaret (komplett svar + partiellt svar) var enligt prövarens bedömning 29 % i azacitidngruppen och 12 % i den samlade grupp som fick CCR ( $p = 0,0001$ ). Enligt granskningskommitténs bedömning var det samlade behandlingssvaret (komplett svar + partiellt svar) i studien AZA PH GL 2003 CL 001 7 % (12/179) i azacitidngruppen jämfört med 1 % (2/179) i den samlade grupp som fick CCR ( $p = 0,0113$ ). Skillnaden mellan granskningskommitténs och prövarens bedömningar av behandlingssvaret var en följd av International

Working Group (IWG) kriterier, som kräver att perifera blodkroppsvärden ska förbättras och att förbättringarna ska kvarstå i minst 56 dagar. En överlevnadsnytta demonstrerades också hos patienter som inte hade uppnått ett fullständigt/partiellt svar efter azacitidinbehandling. Enligt granskningskommitténs bedömning uppnåddes hematologisk förbättring (större eller mindre) hos 49 % av patienterna som fick azacitidin jämfört med 29 % av de samlade patienterna som behandlades med CCR ( $p < 0,0001$ ).

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

#### *Vuxen population i åldern 65 år eller äldre med AML med >30 % benmärgsblaster*

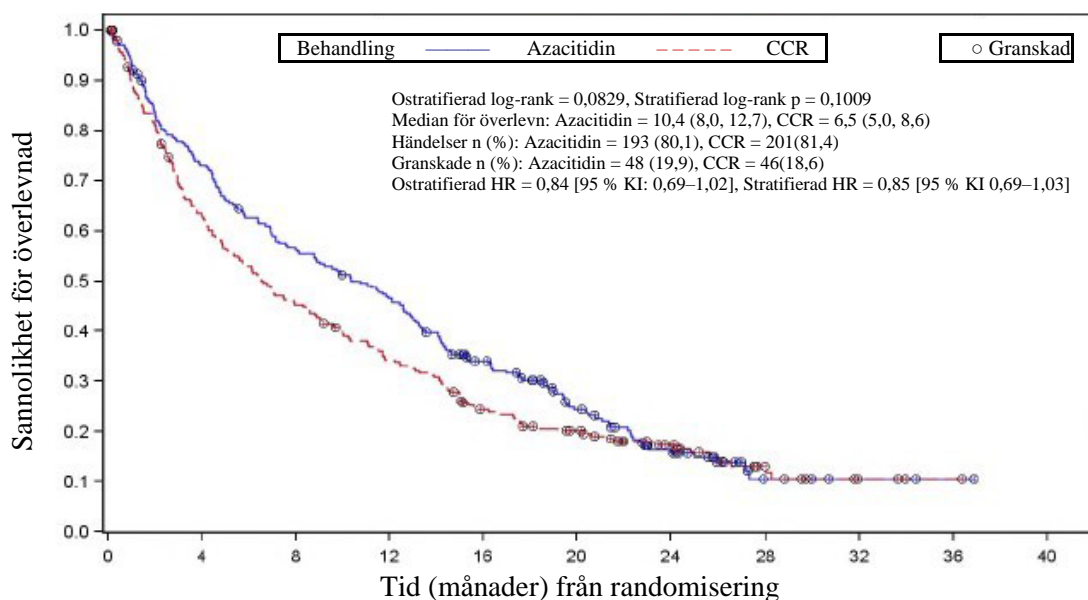
Resultaten som visas nedan representerar intent-to-treat-populationen som undersöktes i AZA-AML-001 (se avsnitt 4.1 för den godkända indikationen).

Effekten och säkerheten för azacitidin studerades i en internationell, kontrollerad, öppen multicenterstudie i fas 3 med parallella grupper på patienter som var 65 år och äldre med nyligen diagnostiserad de novo eller sekundär AML med >30 % benmärgsblaster enligt WHO:s klassificering, som inte var lämpliga för HSCT. Azacitidin plus BSC ( $n = 241$ ) jämfördes med CCR. CCR bestod av enbart BSC ( $n = 45$ ), låg dos av cytarabin plus BSC ( $n = 158$ ), eller intensiv kemoterapi av standardtyp med cytarabin och antracyclin plus BSC ( $n = 44$ ). Patienter valdes ut i förväg av sin läkare till en av de tre CCR-grupperna före randomisering. Patienter fick den förvalda regimen om de inte randomiserades till azacitidin. Som del av inklusionskriterierna måste patienterna ha ett ECOG-funktionsstatus på 0–2 och cytogenetiska avvikelser med intermediär risk eller "poor risk". Studiens primära effektmått var total överlevnad.

Azacitidin gavs som en subkutan dos om 75 mg/m<sup>2</sup> dagligen i 7 dagar följt av en viloperiod om 21 dagar (28 dagars behandlingscykel) under en median på 6 cykler (intervall: 1 till 28), enbart BSC-patienter under en median på 3 cykler (intervall: 1 till 20), patienter som fick låg dos av cytarabin under en median på 4 cykler (intervall: 1 till 25) och patienter som fick intensiv kemoterapi av standardtyp under en median på 2 cykler (intervall: 1 till 3, induktionscykel plus 1 eller 2 konsolideringscykler).

De individuella baseline-parametrarna var jämförbara mellan azacitidin- och CCR-grupperna. Medianåldern för patienterna var 75,0 år (intervall: 64 till 91 år), 75,2 % var kaukasier och 59,0 % var män. Vid baseline klassificerades 60,7 % som AML utan närmare specifikation, 32,4 % som AML med myelodysplasirelaterade förändringar, 4,1 % som teraporelaterade myeloida neoplasmer och 2,9 % som AML med återkommande genetiska avvikelser enligt WHO:s klassificering.

Vid ITT-analysen av 488 patienter (241 azacitidin och 247 CCR) associerades azacitidin-behandlingen med en medianöverlevnad på 10,4 månader mot 6,5 månader för patienter som fick CCR-behandling, en skillnad på 3,8 månader, med ett stratifierat log-rank p-värde på 0,1009 (tvåsidigt). Hazardkvoten för behandlingseffekten var 0,85 (95 % KI = 0,69; 1,03). De ettåriga överlevnadsfrekvenserna var 46,5 % för patienter som fick azacitidin mot 34,3 % för patienter som fick CCR.



Antal med risk	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	
CCR	247	150	108	80	53	40	25	10	3	1	0
Azacitidin	241	174	133	109	73	44	22	5	3	2	0

Cox proportionella riskmodell, justerad för förspecificerade prognostiska faktorer vid baseline, definierade en HR för azacitidin jämfört med CCR på 0,80 (95 % KI = 0,66; 0,99; p = 0,0355).

Trots att studien inte var utformad för att visa en statistiskt signifikant skillnad när man jämförde azacitidin med de förvalda CCR-behandlingsgrupperna, var dessutom överlevnaden för azacitidin-patienter längre jämfört med CCR-behandlingsalternativen enbart BSC, låg dos av cytarabin plus BSC, och likartade jämfört med intensiv kemoterapi av standardtyp plus BSC.

I alla förspecificerade subgrupper (ålder [ $<75$  år och  $\geq 75$  år], kön, etnisk tillhörighet, ECOG-funktionsstatus [0 eller 1 och 2], cytogenetisk risk vid baseline [intermediär och "poor"], geografiskt område, WHO: s klassificering av AML [inklusive AML med myelodysplasirelaterade förändringar], antal vita blodkroppar vid baseline [ $\leq 5 \times 10^9$ /liter och  $> 5 \times 10^9$ /liter], benmärgsblaster vid baseline [ $\leq 50$  % och  $> 50$  %] och tidigare anamnes på MDS) fanns det en tendens till OS-fördel som gynnade azacitidin. I några förspecificerade subgrupper nådde HR för OS statistisk signifikans inkluderande patienter med "poor" cytogenetisk risk, patienter med AML med myelodysplasirelaterade förändringar, patienter  $<75$  år, kvinnliga patienter och icke-asiatiska patienter.

Hematologiska och cytogenetiska svar bedömdes av prövaren och av IRC med likartade resultat. Total svarsfrekvens (fullständig remission [CR] + fullständig remission med ofullständig återhämtning av blodkroppantal [CRi]) enligt vad som bestäms av IRC var 27,8 % i azacitidin-gruppen och 25,1 % i den kombinerade CCR-gruppen (p = 0,5384). För patienter som uppnådde CR eller CRi var medianvärdet för remissionsvaraktighet 10,4 månader (95 % KI = 7,2; 15,2) för azacitidin-patienterna och 12,3 månader (95 % KI = 9,0; 17,0) för CCR-patienterna. En överlevnadsfördel påvisades även för patienter som inte hade uppnått ett fullständigt svar för azacitidin jämfört med CCR.

Azacitidin-behandling förbättrade perifera blodkroppsvärden och ledde till ett minskat behov av RBC- och trombocytttransfusioner. En patient betraktades som beroende av RBC- eller trombocytttransfusion vid baseline om patienten hade fått en eller flera RBC- eller trombocytttransfusioner under de 56 dagarna (8 veckorna) vid eller före randomisering. En patient betraktades som oberoende av RBC- eller trombocytttransfusion under behandlingsperioden om patienten inte hade fått några RBC- eller trombocytttransfusioner under 56 dagar i följd under rapporteringsperioden.

Av patienterna i azacitidin-gruppen som var beroende av RBC-transfusion vid baseline blev 38,5 % (95 % KI = 31,1; 46,2) av dessa patienter oberoende av RBC-transfusion under behandlingsperioden, jämfört med 27,6 % (95 % KI = 20,9; 35,1) av patienterna i de kombinerade CCR-grupperna. För

patienter som var beroende av RBC-transfusion vid baseline och uppnådde transfusionsoberoende under behandling var medianvaraktigheten för oberoende av RBC-transfusion 13,9 månader i azacitidin-gruppen och uppnåddes inte i CCR-gruppen.

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

Hälsorelaterad livskvalitet (HRQoL) bedömdes med hjälp av frågeformuläret EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire). HRQoL-data kunde analyseras för en delgrupp av hela prövningspopulationen. Det finns begränsningar i analysen, men tillgängliga data tyder på att patienter inte får någon betydande nedsättning av livskvaliteten under behandling med azacitidin.

#### *Pediatrik population*

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

Patienterna (MDS, n = 10; JMML, n = 18, 3 månader till 15 år, 71 % av manligt kön) behandlades intravenöst med azacitidin 75 mg/m<sup>2</sup>, dagligen på dag 1 till 7 i en 28-dagarscykel under minst 3 cykler och högst 6 cykler.

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

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

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

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

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

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

På grund av lågt patientantal kan effekten av azacitidin i pediatrik AML inte fastställas.

Se avsnitt 4.8 för säkerhetsinformation.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Efter subkutan administrering av en singeldos om 75 mg/m<sup>2</sup> absorberades azacitidin snabbt med maximala koncentrationer i plasma på 750 ±403 ng/ml vid 0,5 h efter dosering (första provtagningen). I förhållande till intravenös administrering var den absoluta biotillgängligheten av subkutant administrerat azacitidin (singeldoser om 75 mg/m<sup>2</sup>) ca 89 % baserat på ytan under kurvan (area under the curve, AUC).

Ytan under kurvan och den maximala plasmakoncentrationen (C<sub>max</sub>) vid subkutan administrering av azacitidin var ungefär proportionella inom dosintervallet 25 till 100 mg/m<sup>2</sup>.

### Distribution

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

### Metabolism

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

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

### Eliminering

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

### Särskilda populationer

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

### *Pediatrik population*

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

Efter intravenös administrering av en dos på 75 mg/m<sup>2</sup> uppnådde azacitidin snabbt C<sub>max</sub> inom 0,083 timmar hos både MDS- och JMML-populationen. Geometriskt genomsnittligt C<sub>max</sub> var 1 797,5 och 1 066,3 ng/ml och geometriskt genomsnittligt AUC<sub>0-∞</sub> var 606,9 och 240,2 ng·h/ml för MDS- respektive JMML-patienterna. Den geometriska genomsnittliga distributionsvolymen hos MDS- och JMML-patienterna var 103,9 respektive 61,1 l. Det visade sig att den totala plasmaexponeringen för azacitidin var högre hos MDS-patienterna, men en måttlig till hög variabilitet mellan patienterna observerades för både AUC och C<sub>max</sub>.



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

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

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

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

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

#### Nedsatt njurfunktion

Nedsatt njurfunktion har ingen större effekt på den farmakokinetiska exponeringen av azacitidin efter enstaka eller flera subkutana administreringar. Efter subkutan administrering av en enda dos på 75 mg/m<sup>2</sup> ökade de genomsnittliga exponeringsvärdena ( $AUC$  och  $C_{max}$ ) hos försökspersoner med lätt, måttligt och gravt nedsatt njurfunktion med 11–21 %, 15–27 % respektive 41–66 % jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion. Exponeringen låg dock inom samma generella spridning för exponeringsvärden som observerats hos försökspersoner med normal njurfunktion. Azacitidin kan ges till patienter med nedsatt njurfunktion utan initial dosjustering förutsatt att dessa patienter övervakas med avseende på toxicitet, eftersom azacitidin och/eller dess metaboliter huvudsakligen utsöndras via njurarna.

#### Farmakogenomik

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

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

Studier av tidig embryotoxicitet hos möss visade en frekvens av intrauterin embryonal död (ökad resorption) på 44 % efter en intraperitoneal enkelinjektion av azacitidin under organogenesen. Utvecklingsavvikelser i hjärnan har påvisats hos möss som gavs azacitidin vid eller före slutningen av den hårda gommen. Hos råtta framkallade azacitidin inga biverkningar när det gavs före implantationen, men var tydligt embryotoxiskt när det gavs under organogenesen. Fosterabnormiteter under organogenesen hos råtta inkluderade: CNS-anomalier (exencefali/encefalocèle), extremitetsanomalier (mikromeli, klubbfoot, syndaktyli, oligodaktyli) och andra (mikroftalmi, mikrognati, gastroschis, ödem och revbensabnormiteter).

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Mannitol (E421)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

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

### **6.3 Hållbarhet**

Oöppnad injektionsflaska med pulver:

2 år

Efter beredning:

När Azacitidine Mylan bereds med användning av oavkylt vatten för injektionsvätska har kemisk och fysikalisk stabilitet under användning av det beredda läkemedlet visats i 1 timme vid 25 °C och i 8 timmar vid 2–8 °C.

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

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

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Klar färglös typ-I injektionsflaska av glas förseglad med grå halobutylpropp och aluminiumförsegling, innehåller 100 mg azacitidin.

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska och 7 injektionsflaskor.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Rekommendationer för säker hantering

Azacitidine Mylan är ett cytotoxiskt läkemedel och, liksom för andra potentiellt toxiska föreningar, ska försiktighet iakttas vid hantering och beredning av azacitidinsuspensioner. Rutiner för korrekt hantering och omhändertagande av cancerläkemedel ska följas.

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

### Beredning

Azacitidine Mylan ska beredas med vatten för injektionsvätska. Det beredda läkemedlets hållbarhet kan förlängas genom beredning med avkylt (2–8 °C) vatten för injektionsvätska. Anvisningar om förvaring av den beredda produkten ges nedan.

1. Följande artiklar ska läggas fram:  
Injektionsflaska(or) med azacitidin; injektionsflaska(or) med vatten för injektionsvätska; osterila operationshandskar; spritkompresser; 5 ml injektionsspruta(or) med injektionsnål(ar).
2. 4 ml vatten för injektionsvätska ska dras upp i sprutan. Se till att tömma sprutan på all luft.
3. Injektionsnålen på sprutan innehållande 4 ml vatten för injektionsvätska ska stickas in genom gummiproppen på injektionsflaskan med azacitidin följt av injektion av vattnet för injektionsvätska i injektionsflaskan.
4. Efter att sprutan och injektionsnålen har tagits bort ska injektionsflaskan skakas kraftigt tills en enhetlig, grumlig suspension erhållits. Efter beredning innehåller varje ml av suspensionen 25 mg azacitidin (100 mg/4 ml). Den beredda produkten är en homogen, grumlig suspension utan agglomerat. Suspensionen ska kasseras om den innehåller stora partiklar eller agglomerat. Filtrera inte den färdigberedda suspensionen eftersom den aktiva substansen då kan avlägsnas. Man måste tänka på att det kan finnas filter i vissa adaptrar, spikes och slutna system. Sådana system ska därför inte användas till administrering av det färdigberedda läkemedlet.
5. Gummiproppen ska tvättas och en ny spruta med injektionsnål stickas in i injektionsflaskan. Injektionsflaskan ska sedan vändas upp-och-ned. Se till att injektionsnålspetsen är under vätskenivån. Kolven ska därefter dras tillbaka för att dra upp erforderlig mängd läkemedel för rätt dos. Se till att sprutan töms på all luft. Sprutan med injektionsnålen ska därefter dras ut ur injektionsflaskan och injektionsnålen kasseras.
6. En ny injektionsnål (25 gauge rekommenderas) för subkutan injektion ska därefter sättas fast på sprutan. Ingen suspension ska tryckas ut ur injektionsnålen före injektion för att minska incidensen av lokala reaktioner vid injektionsstället.
7. När det behövs mer än 1 injektionsflaska ska ovanstående steg för beredning av suspensionen upprepas. För doser som kräver mer än 1 injektionsflaska ska lika stora doser ges, t.ex. 150 mg dos = 6 ml, 2 sprutor med 3 ml i vardera sprutan. På grund av retentionen i injektionsflaskan och injektionsnålen är det eventuellt inte möjligt att dra ut hela suspensionen ur injektionsflaskan.
8. Innehållet i doseringssprutan måste resuspenderas omedelbart före administrering. Sprutan som är fylld med beredd suspension ska tas ut ur kylskåpet 30 minuter före administrering för att anta en temperatur på ca 20–25 °C. Om längre tid än 30 minuter förflyter, ska suspensionen kasseras på lämpligt sätt och en ny dos beredas. Resuspendering åstadkoms genom att sprutan rullas kraftigt mellan handflatorna tills en enhetlig, grumlig suspension erhålls. Suspensionen ska kasseras om den innehåller stora partiklar eller agglomerat.

### Förvaring av den beredda produkten

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

### Beräkning av en individuell dos

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

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

Följande tabell tillhandahålls endast som ett exempel på hur individuella azacitidindoser, baserade på ett genomsnittligt BSA-värde om 1,8 m<sup>2</sup>, beräknas.

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

#### Administreringssätt

Berett Azacitidine Mylan ska injiceras subkutant (injektionsnålen sticks in i 45–90° vinkel) med en 25 gauge injektionsnål i överarmen, låret eller buken.

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

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

#### Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13, Irland

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/20/1426/001  
EU/1/20/1426/002

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 27 mars 2020  
Datum för förnyat godkännande:

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

### Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

APIS Labor GmbH  
Resslstraße 9  
Ebenthal 9065  
Österrike

Eller

Laboratori Fundació Dau  
Pol. Ind. Consorci Zona Franca. c/ C, 12-14  
08040 Barcelona  
Spanien

Eller

Drehm Pharma GmbH  
Hietzinger Hauptstraße 37  
Wien, 1130, Österrike

Eller

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe  
Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352, Tyskland

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumé, avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan,

RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**



## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### YTTERKARTONG

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Azacidine Mylan 25 mg/ml pulver till injektionsvätska, suspension  
azacidin

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

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

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller mannitol

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till injektionsvätska, suspension.

1 injektionsflaska – 100 mg

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för engångsbruk. Skaka suspensionen kraftigt före administrering.

Subkutan användning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytostatikum

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

#### 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Oanvänd produkt och avfall ska kasseras enligt lokala bestämmelser.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13, Ireland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/20/1426/001  
EU/1/20/1426/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

### INJEKTIONSFLASKANS ETIKETT

#### 1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Azacidine Mylan 25 mg/ml pulver till injektionsvätska  
azacidin  
Subkutan användning (s.c.)

#### 2. ADMINISTRERINGSSÄTT

#### 3. UTGÅNGSDATUM

EXP

#### 4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

#### 5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

100 mg

#### 6. ÖVRIGT

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Azacitidine Mylan 25 mg/ml pulver till injektionsvätska, suspension azacitidin**

#### **Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.**

- Den innehåller information som är viktig för dig. Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

#### **I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Azacitidine Mylan är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Azacitidine Mylan
3. Hur du använder Azacitidine Mylan
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Azacitidine Mylan ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Azacitidine Mylan är och vad det används för**

##### **Vad Azacitidine Mylan är**

Azacitidine Mylan är ett medel mot cancer som tillhör en grupp läkemedel som kallas "antimetaboliter". Azacitidine Mylan innehåller den aktiva substansen "azacitidin".

##### **Vad Azacitidine Mylan används för**

Azacitidine Mylan används till vuxna som inte kan behandlas med stamcellstransplantation för att behandla:

- myelodysplastiskt syndrom (MDS) med högre risk.
- kronisk myelomonocytär leukemi (CMML).
- akut myeloid leukemi (AML).

Detta är sjukdomar som påverkar benmärgen och kan orsaka problem med normal blodkroppsproduktion.

##### **Hur Azacitidine Mylan verkar**

Azacitidine Mylan verkar genom att hindra cancerceller från att växa. Azacitidin inkorporeras i cellernas genetiska material (ribonukleinsyra (RNA) och deoxiribonukleinsyra (DNA)). Det anses verka genom att förändra hur cellerna aktiverar och avaktiverar gener, och även genom att störa produktionen av nytt RNA och DNA. Dessa åtgärder anses korrigera problem med mognaden och tillväxten av nya blodceller i benmärgen som orsakar myelodysplastiska syndrom, samt döda cancerceller vid leukemi.

Tala med läkare eller sjuksköterska om du har frågor om hur Azacitidine Mylan verkar eller varför detta läkemedel har förskrivits till dig.

#### **2. Vad du behöver veta innan du använder Azacitidine Mylan**

##### **Använd inte Azacitidine Mylan**

- om du är allergisk mot azacitidin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har framskriden levercancer.
- om du ammar.

### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Azacitidine Mylan:

- Om du har minskat antal blodplättar, röda eller vita blodkroppar.
- Om du har en njursjukdom.
- Om du har en leversjukdom.
- Om du någon gång har haft en hjärtsjukdom eller hjärtattack eller har haft en lungsjukdom.

Azacitidine Mylan kan orsaka en allvarlig immunreaktion som kallas ”differentieringssyndrom” (se avsnitt 4).

#### Blodprov

Du kommer att få lämna blodprov innan du börjar behandlingen med Azacitidine Mylan och i början av varje behandlingsperiod (som kallas ”cykel”). Avsikten är att kontrollera att du har tillräckligt med blodkroppar och att levern och njurarna fungerar som de ska.

### **Barn och ungdomar**

Azacitidine Mylan rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år.

### **Andra läkemedel och Azacitidine Mylan**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Skälet till detta är att Azacitidine Mylan kan påverka andra läkemedels verkningsätt. Vissa andra läkemedel kan också påverka Azacitidine Mylans verkningsätt.

### **Graviditet, amning och fertilitet**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

#### Graviditet

Du ska inte använda Azacitidine Mylan under graviditet eftersom det kan skada barnet.

Om du är en kvinna som kan bli gravid måste du använda en effektiv preventivmetod när du tar Azacitidine Mylan och under 6 månader efter avslutad behandling med Azacitidine Mylan.

Tala omedelbart om för din läkare om du blir gravid under behandling.

#### Amning

Du får inte använda Azacitidine Mylan om du ammar. Det är inte känt om detta läkemedel passerar över till bröstmjölken.

#### Fertilitet

Män ska inte avla barn medan de behandlas med Azacitidine Mylan. Män ska använda en effektiv preventivmetod när de tar Azacitidine Mylan och under 3 månader efter avslutad behandling med Azacitidine Mylan.

Tala med läkare om du vill spara sperma innan du genomgår denna behandling.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Kör inte bil och använd inte verktyg eller maskiner om du får biverkningar som t.ex. trötthet.

## **3. Hur du använder Azacitidine Mylan**

Innan läkaren ger dig Azacitidine Mylan kommer han/hon att ge dig ett annat läkemedel för att du inte ska må illa och kräkas i början av varje behandlingscykel.

- Rekommenderad dos är 75 mg per m<sup>2</sup> kroppsytta. Läkaren bestämmer dosen av detta läkemedel beroende på ditt allmäntillstånd och din längd och vikt. Läkaren kommer att undersöka hur ditt tillstånd utvecklas och kan ändra dosen vid behov.
- Azacitidine Mylan ges varje dag i en vecka, följt av en viloperiod om 3 veckor. Denna "behandlingscykel" kommer att upprepas var 4:e vecka. Du får normalt minst 6 behandlingscykler.

Detta läkemedel kommer att ges till dig som en injektion under huden (subkutant) av en läkare eller sjuksköterska. Den kan ges under huden på låret, magen eller överarmen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

#### 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

**Tala omedelbart om för läkaren om du märker någon av följande biverkningar:**

- **Dåsighet, skakning, gulsot, uppsvälld buk och frekventa blåmärken.** Dessa kan vara symtom på leversvikt och kan vara livshotande.
- **Svullnad av ben och fötter, ryggsmärta, minskad urinering, ökad törst, snabb puls, yrsel och illamående, kräkning eller nedsatt aptit och förvirringskänsla, rastlöshet eller trötthet.** Dessa kan vara symtom på njursvikt och kan vara livshotande.
- **Feber.** Feber kan bero på en infektion på grund av för låga nivåer av vita blodkroppar, vilket kan vara livshotande.
- **Bröstsmärta eller andfåddhet som kan åtföljas av feber.** Detta kan bero på lunginflammation och kan vara livshotande.
- **Blödning.** Som blod i avföringen på grund av blödning i magsäcken eller tarmen, eller blödning inuti huvudet. Detta kan vara symtom på att det finns låga nivåer av blodplättar i blodet.
- **Andningssvårigheter, svullnad i läpparna, klåda eller utslag.** Detta kan bero på en allergisk (överkänslighets-) reaktion.

Andra biverkningar inkluderar:

**Mycket vanliga biverkningar** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- Minskat antal röda blodkroppar (anemi). Du kan känna dig trött och blek.
- Minskat antal vita blodkroppar. Detta kan åtföljas av feber. Du löper också större risk att få infektioner.
- Lågt antal blodplättar (trombocytopeni). Du har större benägenhet att få blödningar och blåmärken.
- Förstoppning, diarré, illamående, kräkning.
- Lunginflammation.
- Bröstsmärta, andfåddhet.
- Trötthet.
- En reaktion på injektionsstället i form av rodnad, smärta eller en hudreaktion.
- Aptitförlust.
- Ledvärk.
- Blåmärken.
- Hudutslag.
- Röda eller blå-röda fläckar under huden.
- Magont (buksmärta).
- Klåda.
- Feber.
- Näs- och halsont.
- Yrsel.
- Huvudvärk.



- Sömnsvårigheter (insomni).
- Näsblod (epistaxis).
- Muskelvärk.
- Svaghet (asteni).
- Viktminskning.
- Låga halter kalium i blodet.

**Vanliga biverkningar** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- Blödning inuti huvudet.
- En blodinfektion orsakad av bakterier (sepsis). Detta kan bero på sänkta halter av vita blodkroppar i blodet.
- Benmargssvikt. Detta kan orsaka låga halter av röda och vita blodkroppar och blodplättar.
- En typ av anemi med minskat antal röda och vita blodkroppar och blodplättar.
- Urininfektion.
- En virusinfektion som orsakar munsår (herpes).
- Blödande tandkött, blödning i magsäcken eller tarmen, blödning från analöppningen på grund av hemorrojder (hemorrojdblödning), blödning i ögon, blödning under huden eller i huden (hematom).
- Blod i urinen.
- Sår i munnen eller på tungan.
- Förändringar i huden vid injektionsstället. Dessa inkluderar svullnad, en hård knöl, blåmärken, blödning i huden (hematom), hudutslag, klåda och missfärgning av huden.
- Hudrodnad.
- Hudinfektion (cellulit).
- En infektion i näsan och halsen eller halsont.
- Ömmande eller rinnande näsa eller bihålor (sinuit).
- Högt eller lågt blodtryck (hypertoni eller hypotoni).
- Andfåddhet vid ansträngning.
- Smärta i halsen och stämbanden.
- Matsmältningsbesvär.
- Håglöshet.
- Allmän sjukdomskänsla.
- Ångest.
- Förvirringstillstånd.
- Håravfall.
- Njursvikt.
- Dehydrering.
- Vit beläggning på tungan, insidan av kinderna och ibland i gommen, på tandköttet och halsmandlarna (oral svampinfektion).
- Svimning.
- Blodtrycksfall när du reser dig upp (ortostatisk hypotoni) som leder till yrsel när du står upp eller sätter dig upp.
- Sömnighet, dåsighet (somnolens).
- Blödning på grund av en kateter.
- En sjukdom som påverkar tarmen och kan leda till feber, kräkningar och magsmärta (divertikulit).
- Vätska runt lungorna (pleuraeffusion).
- Darrningar (frossa).
- Muskelspasm.
- Upphöjda kliande utslag på huden (urtikaria).
- Ansamling av vätska runt hjärtat (perikardiell effusion).

**Mindre vanliga biverkningar** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- Allergisk (överkänslighets-) reaktion.
- Skakningar.
- Leversvikt.
- Stora mörklila, upphöjda, smärtsamma fläckar på huden och feber.

- Smärtsamt hudsår (pyoderma gangrenosum).
- Inflammation i hjärtsäcken (perikardit).

**Sällsynta biverkningar** (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

- Torrhosta.
- Smärtfri svullnad i fingertopparna.
- Tumörlyssyndrom – ämnesomsättningskomplikationer som kan uppkomma under behandling av cancer och ibland även utan behandling. Dessa komplikationer orsakas av produkterna från döende cancerceller och kan innefatta följande: förändringar i blodets kemi, så som höga nivåer av kalium, fosfor och urinsyra samt låga nivåer av kalcium, vilket kan leda till förändringar i njurfunktion och hjärtrytm, krampanfall och ibland döden.

**Ingen känd frekvens** (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- Infektion i de djupare hudlagren som sprids snabbt och skadar huden och vävnaden, vilket kan vara livshotande (nekrotiserande fasciit).
- Allvarlig immunreaktion (differentieringssyndrom) som kan orsaka feber, hosta, andningssvårigheter, klåda, minskad urin, lågt blodtryck (hypotoni), svullna armar eller ben och snabb viktuppgång.

### Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Azacitidine Mylan ska förvaras

Läkaren, apotekspersonalen eller sjuksköterskan ansvarar för förvaringen av Azacitidine Mylan. De ansvarar också för beredning och för att överblivet Azacitidine Mylan omhändertas på rätt sätt.

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på injektionsflaskans etikett och kartongen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

För öppnade injektionsflaskor med detta läkemedel – inga särskilda förvaringsvillkor.

#### *För omedelbar användning*

Efter beredning bör suspensionen administreras inom 1 timme.

#### *För senare användning*

Om Azacitidine Mylan-suspensionen bereds med vatten för injektioner som inte är avkylt, måste suspensionen placeras i kylan (2–8 °C) omedelbart efter beredningen och kylförvaras i upp till högst 8 timmar.

Om Azacitidine Mylan-suspensionen bereds med vatten för injektioner som är avkylt (2–8 °C), måste suspensionen placeras i kylan (2–8 °C) omedelbart efter beredningen och kylförvaras i upp till högst 22 timmar.

Suspensionen ska få stå i upp till 30 minuter före administrering för att uppnå rumstemperatur (20–25 °C).

Om det finns stora partiklar i suspensionen ska den kasseras.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är azacitidin. En injektionsflaska med pulver innehåller 100 mg azacitidin. Efter beredning med 4 ml vatten för injektionsvätska innehåller den beredda suspensionen 25 mg/ml azacitidin.
- Övrigt innehållsämne är mannitol (E421).

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Azacitidine Mylan är ett vitt pulver till injektionsvätska, suspension och tillhandahålls i en injektionsflaska av glas som innehåller 100 mg azacitidin. Varje förpackning innehåller 1 eller 7 injektionsflaskor.

### Innehavare av godkännande för försäljning

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13, Irland

### Tillverkare

APIS Labor GmbH  
Resslstraße 9  
Ebenthal 9065  
Österrike

Eller

Laboratori Fundació Dau  
Pol. Ind. Consorci Zona Franca. c/ C, 12-14  
08040 Barcelona  
Spanien

Eller

Drehm Pharma GmbH  
Hietzinger Hauptstraße 37  
Wien, 1130, Österrike

Eller

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe  
Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352, Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

### België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

### Lietuva

Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**България**  
Майлан ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

**Česká republika**  
Viatrix CZ s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

**Danmark**  
Viatrix ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Deutschland**  
Viatrix Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Eesti**  
BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal  
Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα**  
Generics Pharma Hellas ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 993 6410

**España**  
Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.  
Tel: + 34 900 102 712

**France**  
Viatrix Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**  
Mylan Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**  
Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**  
Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**  
Mylan Italia S.r.l.  
Tel: + 39 02 612 46921

**Κύπρος**  
Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: + 357 2220 7700

**Latvija**  
Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Luxembourg/Luxemburg**  
Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Magyarország**  
Mylan EPD Kft.  
Tel.: + 36 1 465 2100

**Malta**  
V.J. Salomone Pharma Ltd  
Tel: + 356 21 22 01 74

**Nederland**  
Mylan BV  
Tel: +31 (0)20 426 3300

**Norge**  
Viatrix AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Österreich**  
Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**Polska**  
Mylan Healthcare Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 546 64 00

**Portugal**  
Mylan, Lda.  
Tel: + 351 214 127 200

**România**  
BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**  
Viatrix d.o.o.  
Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**  
Viatrix Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**  
Viatrix Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**  
Viatrix AB  
Tel: +46 (0)8 630 19 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}**

## Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

-----  
Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

### Rekommendationer för säker hantering

Azacitidine Mylan är ett cytotoxiskt läkemedel och, liksom för andra potentiellt toxiska föreningar, ska försiktighet iakttas vid hantering och beredning av azacitidinsuspensioner. Rutiner för korrekt hantering och omhändertagande av cancerläkemedel ska följas.

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

### Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns nedan (se "Beredning").

### Beredning

Azacitidine Mylan ska beredas med vatten för injektionsvätska. Det beredda läkemedlets hållbarhet kan förlängas genom beredning med avkyld (2 – 8 °C) vatten för injektionsvätska. Anvisningar om förvaring av den beredda produkten ges nedan.

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

8. Innehållet i doseringssprutan måste resuspenderas omedelbart före administrering. Suspensionens temperatur vid tidpunkten för injektion ska vara ca 20–25 °C. Resuspendering åstadkoms genom att sprutan rullas kraftigt mellan handflatorna tills en enhetlig, grumlig suspension erhålls. Suspensionen ska kasseras om den innehåller stora partiklar eller agglomerat.

#### Förvaring av den beredda produkten

##### För omedelbar användning

Azacidine Mylan-suspension kan beredas omedelbart före användning och den beredda suspensionen ska administreras inom 1 timme. Om längre tid än 1 timme förflyter, ska den beredda suspensionen kasseras på lämpligt sätt och en ny dos beredas.

##### För senare användning

Vid beredning med användning av oavkyllt vatten för injektionsvätska måste den beredda suspensionen ställas i kylskåp (2 – 8 °C) omedelbart efter beredning och förvaras i kylskåp i högst 8 timmar. Om längre tid än 8 timmar förflyter i kylskåp, ska suspensionen kasseras på lämpligt sätt och en ny dos beredas.

När beredning sker med användning av avkyllt (2 – 8 °C) vatten för injektionsvätska, måste den beredda suspensionen ställas i kylskåp (2 – 8 °C) omedelbart efter beredning och förvaras i kylskåp i högst 22 timmar. Om längre tid än 22 timmar förflyter i kylskåp, ska suspensionen kasseras på lämpligt sätt och en ny dos beredas.

Sprutan som är fylld med beredd suspension ska tas ut ur kylskåpet 30 minuter före administrering för att uppnå en temperatur på ca 20–25 °C. Om längre tid än 30 minuter förflyter, ska suspensionen kasseras på lämpligt sätt och en ny dos beredas.

#### Beräkning av en individuell dos

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

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

Följande tabell tillhandahålls endast som ett exempel på hur individuella azacidindoser, baserade på ett genomsnittligt BSA-värde om 1,8 m<sup>2</sup>, beräknas.

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

#### Administreringssätt

Berett Azacidine Mylan ska injiceras subkutant (injektionsnålen sticks in i 45–90° vinkel) med en 25 gauge injektionsnål i överarmen, låret eller buken.

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

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

#### Avfallshantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.