

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Azacitidine Glenmark 25 mg/ml injektiokuiva-aine, suspensiota varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

100 mg:n injektiopullo:

Yksi injektiopullo sisältää 100 mg atsasitidiinia. Kun valmiste on saatettu käyttöön, yksi ml suspensiota sisältää 25 mg atsasitidiinia.

150 mg:n injektiopullo:

Yksi injektiopullo sisältää 150 mg atsasitidiinia. Kun valmiste on saatettu käyttöön, yksi ml suspensiota sisältää 25 mg atsasitidiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, suspensiota varten.

Valkoinen kylmäkuivattu jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Azacitidine Glenmark on tarkoitettu sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, joille ei voi tehdä hematopoeettisten kantasolujen siirtoa (*haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT) ja joilla on:

- keskisuuren-2 tai korkean riskin myelodysplastinen oireyhtymä (*myelodysplastic syndromes*, MDS) *International Prognostic Scoring System (IPSS)* -luokituksen mukaan
- krooninen myelomonosyytileukemia (KMML), luuytimessä blasteja 10–29 % ilman myeloproliferatiivista häiriötä
- akuutti myeloinen leukemia (AML), 20–30 % blasteja ja monilinjainen dysplasia, Maailman terveysjärjestön (WHO) luokituksen mukaan
- AML, luuytimessä blasteja > 30 % WHO:n luokituksen mukaan.

4.2 Annostus ja antotapa

Azacitidine Glenmark -hoito tulee aloittaa ja sitä tulee seurata kemoterapeuttisten aineiden käyttöön perehtyneen lääkärin valvonnassa. Potilaille tulee esilääkityksenä antaa antiemeettejä pahoinvointiin ja oksenteluun.

Annostus

Suosittelun aloitusannos ensimmäisellä hoitajaksoilla on kaikilla potilailla lähtötason hematologisista laboratorioarvoista riippumatta 75 mg/m² kehon pinta-alasta ihon alle pistettynä päivittäin 7 vuorokauden ajan, minkä jälkeen seuraa 21 vuorokauden lepojako (28 vuorokauden hoitajakso).

Suosittelavaa on, että potilaita hoidetaan vähintään 6 jakson ajan. Hoitoa tulee jatkaa niin kauan kuin siitä on potilaalle hyötyä tai kunnes sairaus etenee.

Potilaita tulee tarkkailla hematologisen vasteen/toksisuuden ja munuaistoksisuuden varalta (ks. kohta 4.4); seuraavan jakson aloittamisen viivästyttäminen tai annoksen pienentäminen jäljempänä kuvatulla tavalla saattaa olla tarpeen.

Laboratoriokokeet

Maksan toiminta-arvot, seerumin kreatiniini ja seerumin bikarbonaattiarvo tulee määrittää ennen hoidon aloittamista ja ennen jokaista hoitajaksoa. Täydellinen verenkuvaa on määritettävä ennen hoidon aloittamista ja tarpeen mukaan vasteen ja toksisuuden seuraamiseksi, mutta vähintään ennen jokaisen hoitajakson alkua.

Annoksen sovittaminen hematologisen toksisuuden johdosta

Hematologisella toksisuudella tarkoitetaan tietyssä jaksossa saavutettua alhaisinta verisolujen määrää (nadiiri), jos trombosyyttien määrä on $\leq 50,0 \times 10^9/l$ ja/tai absoluuttinen neutrofiilimäärä (*Absolute Neutrophil Count, ANC*) $\leq 1 \times 10^9/l$.

Palautuminen määritellään sellais(t)en solulinjan (solulinjojen), joissa hematologista toksisuutta todettiin, solumäärän lisääntymisenä, joka oli vähintään puolet nadiirin määrän ja lähtötason määrän absoluuttisesta erotuksesta plus nadiiri määrä (ts. verisolujen määrä palautumisessa \geq nadiiri määrä + $(0,5 \times [\text{lähtötason määrä} - \text{nadiirin määrä}]$).

Potilaat, joiden lähtötason verisolujen määrä ei ole alentunut (ts. valkosolut $\geq 3,0 \times 10^9/l$ ja $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$ ja trombosyytit $\geq 75,0 \times 10^9/l$) ennen ensimmäistä hoitoa

Jos atsasitiidiinihoidon jälkeen huomataan hematologista toksisuutta, seuraavaa hoitajaksoa tulee viivästyttää, kunnes trombosyyttimäärä ja ANC ovat palautuneet. Jos palautuminen saavutetaan 14 vuorokauden kuluessa, annoksen sovittaminen ei ole tarpeen. Jos palautumista ei kuitenkaan saavuteta 14 vuorokauden kuluessa, annosta tulee pienentää seuraavan taulukon mukaan. Annoksen muuttamisen jälkeen jakson kesto tulisi palauttaa 28 vuorokauteen.

Hoitajakson nadiirimäärä		Annos seuraavassa jaksossa, jos palautumista* ei saavuteta 14 vuorokaudessa (%)
ANC ($\times 10^9/l$)	Trombosyytit ($\times 10^9/l$)	
$\leq 1,0$	$\leq 50,0$	50 %
$> 1,0$	$> 50,0$	100 %

*Palautuminen = määrät \geq nadiiri määrä + $(0,5 \times [\text{lähtötason määrä} - \text{nadiiri määrä}]$)

Potilaat, joiden lähtötason verisolujen määrä on alentunut (ts. valkosolut $< 3,0 \times 10^9/l$ tai $ANC < 1,5 \times 10^9/l$ tai trombosyytit $< 75,0 \times 10^9/l$) ennen ensimmäistä hoitoa

Jos atsasitiidiinihoidon jälkeen valkosolujen, ANC:n tai trombosyyttien väheneminen hoitoa edeltävään vähenemiseen verrattuna on $\leq 50 \%$, tai jos se on enemmän kuin 50% , mutta samalla solulinjojen differentiaatiossa on parannusta, seuraavaa jaksoa ei saa viivästyttää eikä annosta sovitata.

Jos valkosolujen, ANC:n tai trombosyyttien määrän väheneminen on enemmän kuin 50% hoitoa edeltävään vähenemiseen verrattuna eikä solulinjojen differentiaatiossa ole parannusta, seuraavaa atsasitiidiinihoitajaksoa tulee viivästyttää, kunnes trombosyyttimäärä ja ANC ovat palautuneet. Jos palautuminen saavutetaan 14 vuorokauden kuluessa, annoksen sovittaminen ei ole tarpeen. Jos palautumista ei kuitenkaan saavuteta 14 vuorokauden kuluessa, tulee määrittää luuytimen solukkuus. Jos luuytimen solukkuus on $> 50 \%$, annosta ei tule sovitata. Jos luuytimen solukkuus on $\leq 50 \%$, hoitoa tulee viivästyttää ja annosta pienentää seuraavan taulukon mukaan:

Luuytimen solukkuus	Annos seuraavassa jaksossa, jos palautumista ei saavuteta 14 vuorokaudessa (%)	
	Palautuminen* ≤ 21 vrk	Palautuminen* > 21 vrk
15–50 %	100 %	50 %
$< 15 \%$	100 %	33 %

*Palautuminen = määrät \geq nadiiri määrä + $(0,5 \times [\text{lähtötason määrä} - \text{nadiiri määrä}]$)

Annoksen muuttamisen jälkeen seuraavan jakson kesto tulisi palauttaa 28 vuorokauteen.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Iäkkäillä potilailla ei suositella erityistä annoksen sovittamista. Koska iäkkäillä potilailla munuaisten toiminta on todennäköisemmin heikentynyttä, munuaisten toiminnan seuranta saattaa olla tarpeen.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Atsasiidiinia voidaan antaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ilman aloitusannoksen säätämistä (ks. kohta 5.2). Jos seerumin bikarbonaattitaso laskee tuntemattomasta syystä alle tason 20 mmol/l, annosta tulee pienentää 50 %:lla seuraavassa jaksossa. Jos seerumin kreatiniini- tai ureatyypipitoisuus veressä (BUN) nousee tuntemattomasta syystä ≥ 2 -kertaiseksi lähtötason arvojen yläpuolelle ja yli normaalin ylärajan (ULN), seuraavaa jaksoa tulee viivästyttää, kunnes arvot palautuvat normaaleiksi tai lähtötasolle, ja annosta tulee pienentää 50 %:lla seuraavassa hoitajaksossa (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole suoritettu virallisia tutkimuksia (ks. kohta 4.4). Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita tulee seurata tarkasti haittavaikutusten varalta. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei suositella erityistä aloitusannoksen muuttamista ennen hoidon aloittamista; myöhemmät annosmuutokset tulee tehdä hematologisiin laboratorioarvoihin perustuen. Atsasiidiini on vasta-aiheinen potilailla, joilla on edenneitä pahanlaatuisia maksakasvaimia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Pediatriset potilaat

Atsasiidiinin turvallisuutta ja tehoa 0–17 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Käyttökuuntoon saatettu Azacitidine Glenmark tulee pistää ihon alle käsivarren yläosaan, reiteen tai vatsaan. Pistoskohtia tulee vaihdella. Uudet pistokset tulee antaa vähintään 2,5 cm etäisyydelle aiemmasta pistoskohdasta eikä koskaan alueelle, jossa pistoskohta on arka, mustelmainen, punainen tai kovettunut.

Käyttökuuntoon saattamisen jälkeen suspensiota ei pidä suodattaa. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Edenneet pahanlaatuiset maksakasvaimet (ks. kohta 4.4).

Imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hematologinen toksisuus

Atsasiidiinihoitoon on liittynyt anemiaa, neutropeniaa ja trombosytopeniaa, erityisesti kahden ensimmäisen jakson aikana (ks. kohta 4.8). Täydellinen verenkuva on määritettävä tarpeen mukaan vasteen ja toksisuuden seuraamiseksi, mutta vähintään ennen jokaisen hoitjakson alkua. Ensimmäisen jakson suositellun annoksen antamisen jälkeen seuraavien jaksoiden annosta tulee pienentää tai sen antoa tulee viivästyttää nadiiri määrästä ja hematologisesta vasteesta riippuen (ks. kohta 4.2). Potilaita tulee kehottaa ilmoittamaan heti kuumejaksoista. Potilaita ja lääkäreitä kehoitetaan myös tarkkailemaan verenvuodon merkkejä ja oireita.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole suoritettu virallisia tutkimuksia. Potilailla, joilla on etäpesäkkeisestä sairaudesta johtuva huomattava kasvaintaakka, on raportoitu progressiivinen maksakooma ja kuolema atsasitidiinihoidon aikana, erityisesti potilailla, joiden lähtötason seerumin albumiini oli < 30 g/l. Atsasitidiini on vasta-aiheinen potilailla, joilla on edenneitä pahanlaatuisia maksakasvaimia (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaishäiriöitä, jotka vaihtelivat kohonneista seerumin kreatiniiniarvoista munuaisten vajaatoimintaan ja kuolemaan, raportoitiin potilailla, joita hoidettiin laskimonsisäisellä atsasitidiinilla muihin kemoterapeuttisiin aineisiin yhdistettynä. Lisäksi viidellä kroonista myeloista leukemiaa (KML) sairastavalle sekä atsasitidiinilla että etoposidilla hoidetulle potilaalle kehittyi renaalinen tubulaarinen asidoosi, joka määriteltiin seerumin bikarbonaattiarvon laskemisella < 20 mmol/l emäksisen virtsan ja hypokalemian (seerumin kaliumarvo < 3 mmol/l) yhteydessä. Jos tuntemattomasta syystä seerumin bikarbonaattiarvo laskee (< 20 mmol/l) tai seerumin kreatiniiniarvo tai BUN nousee, annosta tulee pienentää tai sen antoa tulee viivästyttää (ks. kohta 4.2).

Potilaita tulee kehottaa ilmoittamaan oliguria- ja anuriatapaukset välittömästi terveydenhoidon ammattilaiselle.

Vaikka haittavaikutusten esiintymistiheydessä ei havaittu kliinisesti merkitseviä eroja niiden tutkittavien välillä, joiden munuaisten toiminta oli normaali tai joilla oli munuaisten vajaatoimintaa, munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita tulee seurata tarkasti toksisuuden varalta, sillä atsasitidiini ja/tai sen metaboliitit erittyvät pääasiassa munuaisten kautta (ks. kohta 4.2).

Laboratoriokokeet

Maksan toiminta-arvot, seerumin kreatiniini ja seerumin bikarbonaattiarvo tulee määrittää ennen hoidon aloittamista ja ennen jokaista hoitajaksoa. Täydellinen verenkuva on määritettävä ennen hoidon aloittamista ja tarpeen mukaan vasteen ja toksisuuden seuraamiseksi, mutta vähintään ennen jokaisen hoitajakson alkua, ks. myös kohta 4.8.

Sydän- ja keuhkosairaus

Potilaat, joilla on aiemmin ollut vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, kliinisesti epävakaa sydänsairaus tai keuhkosairaus, suljettiin pois keskeisistä rekisteritutkimuksista (AZA PH GL 2003 CL 001 ja AZA-AML-001), ja sen vuoksi atsasitidiinin turvallisuutta ja tehoa ei ole määritelty näillä potilailla. Kliinisestä tutkimuksesta äskettäin saadut tiedot potilaista, joiden anamneesissa tiedetään olevan sydän- ja verisuonitauti tai keuhkosairaus, osoittivat sydäntapahtumien lisääntyneen huomattavasti atsasitidiinin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Atsasitidiinin määräämisessä tälle potilasryhmälle kehoitetaan sen vuoksi noudattamaan varovaisuutta. Kardiopulmonaalista tutkimusta ennen hoitoa ja hoidon aikana tulee harkita.

Nekrotisoiva faskiitti

Atsasitidiinihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu nekrotisoivaa faskiittia, myös kuolemaan johtaneina tapauksina. Jos potilaalle kehittyy nekrotisoiva faskiitti, atsasitidiinihoito on lopetettava ja asianmukainen hoito on aloitettava heti.

Tuumorilyysioireyhtymä

Tuumorilyysioireyhtymän vaara on potilailla, joiden kasvaintaakka on ollut suuri ennen hoitoa. Näiden potilaiden tilaa tulee seurata tarkoin ja asianmukaisia varotoimenpiteitä on noudatettava.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vitro -tietoihin perustuen atsasitidiinin metabolia ei vaikuta välittyvän sytokromi P450-isoentsyymien (CYP:t), UDP-glukuronyylitransferaasien (UGT:t), sulfotransferaasien (SULT:t) ja

glutationitransferaasin (GST:t) kautta; näihin metaboliivien entsyymeihin *in vivo* liittyviä yhteisvaikutuksia pidetään siten epätodennäköisinä.

Atsasiidiinin kliinisesti merkittävät estävät tai induktiiviset vaikutukset sytokromi P450-entsyymeihin ovat epätodennäköisiä (ks. kohta 5.2).

Atsasiidiinilla ei ole tehty virallisia kliinisiä lääkkeen yhteisvaikutustutkimuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/ Ehkäisy miehille ja naisille

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, ja miesten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 3 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja atsasiidiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Hiirillä tehdyt kokeet on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Eläinkokeiden tuloksiin ja atsasiidiinin vaikutusmekanismiin perustuen atsasiidiinia ei tulisi käyttää raskauden aikana, eikä erityisesti raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Hoidon hyötyjä tulee punnita sikiölle mahdollisesti aiheutuvaan riskiin nähden jokaisessa yksittäistapauksessa.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö/erittyvätkö atsasiidiini/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Imetettävälle lapselle mahdollisesti aiheutuvien vakavien haittavaikutusten vuoksi imetys on vasta-aiheinen atsasiidiinihoidon aikana.

Hedelmällisyys

Atsasiidiinin vaikutuksesta ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Eläimillä on dokumentoitu atsasiidiinin käytöstä aiheutuneita haittavaikutuksia urosten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Miehiä tulee neuvoa olemaan siittämättä lasta hoidon aikana, ja miesten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana sekä kolmen kuukauden ajan sen jälkeen. Ennen hoitoa miespotilaita tulee kehottaa hakeutumaan neuvontaan koskien siittiöiden talteenottoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Atsasiidiinilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Atsasiidiinin käytön yhteydessä on raportoitu väsymystä. Sen vuoksi suositellaan varovaisuutta ajattaessa autoa tai käytettäessä koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Aikuispotilaat, joilla on MDS, KMML tai AML (luuytimessä blasteja 20–30 %)

Haittavaikutuksia, joita pidetään mahdollisesti tai todennäköisesti atsasiidiinin antoon liittyvinä, esiintyi 97 %:lla potilaista.

Yleisimmät vakavat haittavaikutukset, jotka havaittiin keskeisessä tutkimuksessa (AZA PH GL 2003 CL 001), olivat kuumeinen neutropenia (8,0 %) ja anemia (2,3 %). Näitä raportoitiin myös tukitutkimuksissa (CALGB 9221 ja CALGB 8921). Muita vakavia haittavaikutuksia näissä kolmessa tutkimuksessa olivat infektiot, kuten neutropeeninen sepsis (0,8 %) ja keuhkokuume (2,5 %) (muutama tapauksista johti kuolemaan), trombositopenia (3,5 %), yliherkkyysoireet (0,25 %) ja hemorragiset tapahtumat (esim. aivoverenvuoto [0,5 %], ruoansulatuselimistön verenvuoto [0,8 %] ja kallon sisäinen verenvuoto [0,5 %]).

Yleisimmät atsasiidiinihoidon yhteydessä raportoidut haittavaikutukset olivat hematologiset reaktiot (71,4 %), mukaan lukien trombositopenia, neutropenia ja leukopenia (yleensä 3.–4. asteen),

ruoansulatuselimistön tapahtumat (60,6 %), mukaan lukien pahoinvointi, oksentelu (yleensä 1.–2. asteen) tai pistoskohdan reaktiot (77,1 %, yleensä 1.–2. asteen).

Vähintään 65-vuotiaat AML-potilaat, joilla on luuytimessä blasteja > 30 %

Yleisimmät vakavat haittavaikutukset (≥ 10 %), jotka havaittiin AZA-AML-001-tutkimuksen atsasitidiiniä saavassa hoitoryhmässä, olivat kuumeinen neutropenia (25,0 %), keuhkokuume (20,3 %) ja kuume (10,6 %). Muita harvemmin raportoituja vakavia haittavaikutuksia atsasitidiiniryhmässä olivat sepsis (5,1 %), anemia (4,2 %), neutropeeninen sepsis (3,0 %), virtsatieinfektio (3,0 %), trombosytopenia (2,5 %), neutropenia (2,1 %), selluliitti (2,1 %), heitehuimaus (2,1 %) ja hengenahdistus (2,1 %).

Yleisimmät atsasitidiinihoidon yhteydessä raportoidut haittavaikutukset (≥ 30 %) olivat ruoansulatuselimistön tapahtumat, mukaan lukien ummetus (41,9%), pahoinvointi (39,8 %) ja ripuli (36,9 %, yleensä 1.–2. asteen), yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat, mukaan lukien kuume (37,7 %, yleensä 1.–2. asteen) ja hematologiset tapahtumat, mukaan lukien kuumeinen neutropenia (32,2 %) ja neutropenia (30,1 %, yleensä 3.–4. asteen).

Haittavaikutustaulukko

Alla olevassa taulukossa 1 esitetään keskeisissä MDS:ää ja AML:ää koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa sekä markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa havaitut atsasitidiinihoitoon liittyneet haittavaikutukset.

Esiintyvyydet on määritetty seuraavalla tavalla: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Haittavaikutusten yleisyysluokka on ilmoitettu keskeisissä tutkimuksissa todetun suurimman esiintymistiheyden mukaan.

Taulukko 1: Atsasiidiinihoitoa saaneilla MDS- tai AML-potilailla raportoidut haittavaikutukset (kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen)

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Infektiot	Keuhkokuume* (mukaan lukien bakteeri-, virus- ja sieni-infektiot), nasofaryngiitti	Sepsis* (mukaan lukien bakteeri-, virus- ja sieni-infektiot) neutropeeninen sepsis*, hengitystieinfektio (mukaan lukien ylähengitystiet ja keuhkoputket), virtsatieinfektio, selluliitti, divertikuliitti, suun sieni-infektio, sinuiitti, faryngiitti, riniitti, <i>herpes simplex</i> , ihoinfektio			Nekrotisoiva faskiitti*
Veri ja imukudos	Kuumeinen neutropenia*, neutropenia, leukopenia, trombosytopenia, anemia	Pansytopenia*, luuytimen vajaatoiminta			
Veri ja imukudos	Kuumeinen neutropenia*, neutropenia, leukopenia, trombosytopenia, anemia	Pansytopenia*, luuytimen vajaatoiminta			
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyysoireyhtymä		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahaluttomuus, ruokahalun heikentyminen, hypokalemia	Kuivuminen		Tuumorilyysi-oireyhtymä	
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus	Sekavuustila, ahdistuneisuus			

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Hermosto	Huimaus, päänsärky	Kallonsisäinen verenvuoto*, pyörtyminen, uneliaisuus, letargia			
Silmät		Silmäverenvuoto, sidekalvon verenvuoto			
Sydän		Perikardiaalinen effuusio	Sydänpussitulehdus		
Verisuonisto		Hypotensio*, hypertensio, ortostaattinen hypotensio, hematooma			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus, nenäverenvuoto	Keuhkopussin nestekertymä, rasitushengenhahdistus, nielun ja kurkunpään kipu		Interstitiaalinen keuhkosairaus	
Ruoansulatuselimistö	Ripuli, oksentelu, ummetus, pahoinvointi, vatsakipu (mukaan lukien ylä- ja alavatsavaivat)	Ruoansulatuselimistön verenvuoto* (mukaan lukien suun verenvuoto), pukamavuoto, stomatiitti, ienverenvuoto, ruoansulatushäiriöt			
Maksa ja sappi			Maksan vajaatoiminta*, progressiivinen maksakooma		
Iho ja ihonalainen kudokset	Petekiät, kutina (mukaan lukien yleistynyt), ihottuma, mustelma	Purppura, kaljuus, nokkosihottuma, punoitus, täpläihottuma	Sweetin oireyhtymä (akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatoosi), ihon märkäinen kuolio (pyoderma gangraenosum)		
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu, tuki- ja liikuntaelimien kipu (mukaan lukien selkä-, luu- ja raajakipu)	Lihasspasmit, lihaskipu			
Munuaiset ja virtsatiet		Munuaisten vajaatoiminta*, verivirtsaisuus, kohonnut seerumin kreatiniiniarvo	Munuaisperäinen asidoosi		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat	Kuume*, väsymys, voimattomuus,	Mustelma, hematooma, kovettuma,		Pistoskohdan nekroosi (pistos-	

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
haitat	rintakipu, pistoskohdan punoitus, pistoskohdan kipu, pistoskohdan reaktio (määrittelymätön)	ihottuma, kutina, tulehdus, värinmuutos, kyhmy ja verenvuoto (pistoskohdassa), huonovointisuus, vilunväreet, katetrointikohdan verenvuoto		kohdassa)	
Tutkimukset	Painon lasku				

* = kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu harvoin

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Hematologiset haittavaikutukset

Atsasiidiinihoidon yhteydessä yleisimmin raportoidut ($\geq 10\%$) hematologiset haittavaikutukset ovat anemia, trombositopenia, neutropenia, kuumeinen neutropenia ja leukopenia, ja ne luokiteltiin yleensä 3. tai 4. asteisiksi. Näiden tapahtumien esiintymisriski on suurempi kahden ensimmäisen jakson aikana, minkä jälkeen niitä esiintyy harvemmin potilailla, joiden hematologinen toiminta on palautunut. Useimpia hematologisia haittavaikutuksia hoidettiin täydellisen verenkuvan rutiinimaisella seurannalla ja viivästyttämällä atsasiidiinin antoa seuraavassa jaksossa, antibioottiprofylaksilla ja/tai kasvutekijätuella (esim. G-CSF) neutropeniassa sekä verensiirroilla anemiassa tai trombositopeniassa tarpeen mukaan.

Infektiot

Myelosuppressio saattaa johtaa neutropeniaan ja infektioriskin suurenemiseen. Atsasiidiinia saaneilla potilailla raportoitiin vakavia haittavaikutuksia, kuten sepsis, mukaan lukien neutropeeninen sepsis, ja keuhkokuume. Muutamat näistä tapauksista johtivat kuolemaan. Infektioita voidaan hoitaa käyttämällä infektio lääkkeitä ja kasvutekijätukea (esim. G-CSF) neutropeniassa.

Verenvuoto

Verenvuotoa saattaa esiintyä atsasiidiinia saavilla potilailla. Vakavia haittavaikutuksia, kuten ruoansulatuselimistön verenvuotoa ja kallonsisäistä verenvuotoa, on raportoitu. Potilaita tulee seurata verenvuodon merkkien ja oireiden varalta, erityisesti sellaisia potilaita, joilla on aiemmin ollut tai joiden hoidon aikana on esiintynyt trombositopeniaa.

Yliherkkyys

Atsasiidiinia saaneilla potilailla on raportoitu vakavia yliherkkyysreaktioita. Anafylaktisen kaltaisen reaktion yhteydessä atsasiidiinihoito on välittömästi lopetettava ja sopiva oireenmukainen hoito aloitettava.

Ihon ja ihonalaisen kudoksen haittavaikutukset

Suurin osa ihon ja ihonalaisista haittavaikutuksista liittyi pistoskohtaan. Mikään näistä haittavaikutuksista ei johtanut atsasiidiinihoidon lopettamiseen tai atsasiidiiniannoksen pienentämiseen keskeisissä tutkimuksissa. Suurin osa haittavaikutuksista esiintyi kahden ensimmäisen hoitojakson aikana, ja niillä oli taipumus vähentyä seuraavien jaksojen myötä. Ihonalaiset haittavaikutukset, kuten pistoskohdan ihottuma/tulehdus/kutina, ihottuma, punoitus ja iholeesio saattavat vaatia hoitoa samanaikaisilla lääkevalmisteilla, kuten antihistamiineilla, kortikosteroideilla ja tulehduskipulääkkeillä (NSAID). Nämä ihoreaktiot on erotettava pehmytkudosinfektioista, joita voi esiintyä toisinaan pistoskohdassa. Pehmytkudosinfektioita, mukaan lukien selluliittia ja nekrotisoivaa faskiittia, jotka ovat harvinaisissa tapauksissa johtaneet kuolemaan, on raportoitu atsasiidiinin käytössä valmisteen markkinoille tulon jälkeen. Haittavaikutuksina ilmaantuvien infektioiden kliininen hoito, ks. kohta 4.8 Infektiot.

Ruoansulatuselimistön haittavaikutukset

Yleisimmin raportoidut atsasitidiinihoitoon liittyvät ruoansulatuselimistön haittavaikutukset sisälsivät ummetuksen, ripulin, pahoinvoinnin ja oksentelun. Näitä haittavaikutuksia hoidettiin oirenmukaisesti antamalla pahoinvointia ja oksentelua vähentäviä lääkkeitä, ripulilääkkeitä sekä laksatiiveja ja/tai ulostuslääkkeitä ummetukseen.

Munuaisiin kohdistuvat haittavaikutukset

Atsasitidiinia saaneilla potilailla raportoitiin munuaishäiriöitä, jotka vaihtelivat kohonneista seerumin kreatiniiniarvoista ja hematuriasta munuaisperäiseen asidoosiin, munuaisten vajaatoimintaan ja kuolemaan (ks. kohta 4.4).

Maksaan kohdistuvat haittavaikutukset

Maksan vajaatoimintaa, progressiivista maksakoomaa ja kuolemantapauksia atsasitidiinihoidon aikana on raportoitu potilailla, joilla on etäpesäkkeisestä sairaudesta johtuva huomattava kasvaintaakka (ks. kohta 4.4).

Sydäntapahtumat

Tiedot kliinisestä tutkimuksesta, johon otettiin mukaan potilaita, joiden anamneesissa tiedettiin olevan sydän- ja verisuonitauti tai keuhkosairaus, osoittivat sydäntapahtumien lisääntyneen potilailla, joilla oli äskettäin diagnosoitu akuutti myeloinen leukemia (AML) ja jotka olivat saaneet atsasitidiinihoitoa (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät potilaat

Atsasitidiinin käytöstä vähintään 85-vuotiaiden potilaiden hoitoon on vähän turvallisuutta koskevia tietoja (AZA-AML-001-tutkimuksessa hoidetuista potilaista 14 [5,9 %] oli vähintään 85-vuotiaita).

Pediatriiset potilaat

Tutkimuksessa AZA-JMML-001 atsasitidiinilla hoidettiin 28 pediatria potilasta (yhden kuukauden ikäisistä alle 18-vuotiaisiin). Hoidettavana oli MDS (n = 10) tai juveniili myelomonosyyttinen leukemia (JMML) (n = 18) (ks. kohta 5.1).

Kaikilla 28 potilaalla oli ainakin yksi haittatapahtuma, ja 17:llä (60,7 %) oli ainakin yksi hoitoon liittyvä tapahtuma. Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset koko pediatriassa ryhmässä olivat pyreksia, hematologiset tapahtumat, mukaan lukien anemia, trombositopenia ja kuumeinen neutropenia, sekä ruoansulatuselimistön tapahtumat, mukaan lukien ummetus ja oksentelu.

Kolmella (3) tutkittavalla ilmeni hoidon aikana sellainen uusi haittatapahtuma, jonka johdosta lääkkeen anto lopetettiin (pyreksia, sairauden eteneminen ja vatsakipu).

Tutkimuksessa AZA-AML-004 atsasitidiinilla hoidettiin 7 pediatria potilasta (2–12-vuotiaisiin), joilla oli todettu AML:n molekulaarinen relapsi ensimmäisen täydellisen remission [CR1] jälkeen (ks. kohta 5.1).

Kaikilla 7 potilaalla oli ainakin yksi hoitoon liittyvä haittatapahtuma. Yleisimmin raportoidut haittatapahtumat olivat neutropenia, pahoinvointi, leukopenia, trombositopenia, ripuli ja alaniiniaminotransferaasiarvon (ALAT) nousu. Kahdella potilaalla ilmeni hoitoon liittyvä tapahtuma, joka johti hoidon keskeyttämiseen (kuumeinen neutropenia, neutropenia).

Uusia turvallisuuteen liittyviä seikkoja ei tunnistettu kliinisen tutkimuksen aikana tässä atsasitidiinilla hoidettujen pediatrien potilaiden lukumäärältään pienessä ryhmässä. Kokonaisturvallisuusprofiili sopi yhteen aikuispotilashavaintojen kanssa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa lääkevalmisteen myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kliinisten tutkimusten aikana on raportoitu yksi atsasitidiinin yliannostustapaus. Potilaalla esiintyi ripulia, pahoinvointia ja oksentelua hänen saatuaan laskimonsisäisesti noin 290 mg/m²:n kerta-annoksen, lähes neljä kertaa suositeltua aloitusannosta enemmän.

Yliannostuksen sattuessa potilaan verenkuvaa tulee tarkkailla asianmukaisesti, ja hänelle on annettava tukihoidoa tarpeen mukaan. Atsasitidiinin yliannostukselle ei tunneta spesifistä vastalääkettä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, pyrimidiinianalogit; ATC-koodi: L01BC07

Vaikutusmekanismi

Atsasitidiinin uskotaan vaikuttavan antineoplastisesti usealla mekanismilla, mukaan lukien sytotoksisuus poikkeavia hematopoeettisia soluja kohtaan luuytimessä ja DNA:n hypometylaatio. Atsasitidiinin sytotoksiset vaikutukset voivat johtua useista mekanismeista, mukaan lukien DNA:n, RNA:n ja proteiinisynteesin estyminen, liittyminen RNA:han ja DNA:han sekä DNA-vaurion reittien aktivoituminen. Ei-proliferoituvat solut ovat suhteellisen epäherkkiä atsasitidiinille. Atsasitidiinin liittyminen DNA:han johtaa DNA:n metyyli transferaasien inaktivoitumiseen, mikä johtaa DNA:n hypometylaatioon. Normaalisissa solukierron säätelyssä, erilaistumisessa ja solukuolemareiteillä osallisten poikkeavasti metyloituneiden geenien DNA:n hypometylaatio voi johtaa geenin uudelleen ilmentymiseen ja syöpäsolujen syöpää estävien toimintojen palautumiseen. DNA:n hypometylaation suhteellista tärkeyttä kliinisiin tuloksiin ei ole määritetty verrattuna sytotoksisuuteen tai muihin atsasitidiinin toimintoihin.

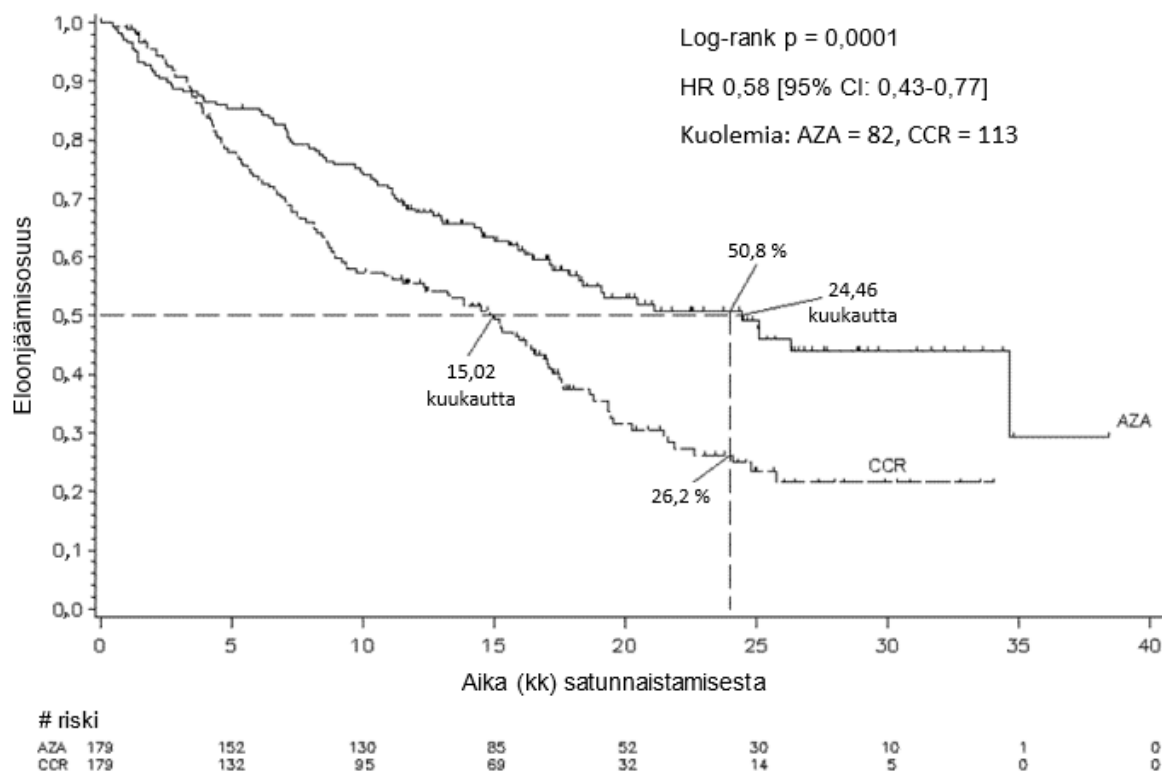
Kliininen teho ja turvallisuus

Aikuispotilaat (MDS, KMML ja AML [luuytimessä blasteja 20–30 %])

Atsasitidiinin tehoa ja turvallisuutta tutkittiin kansainvälisessä kontrolloidussa, avoimessa, satunnaistetussa, vaiheen 3 vertailevassa monikeskus- ja rinnakkaisryhmätutkimuksessa (AZA PH GL 2003 CL 001) aikuispotilailla, joilla oli keskisuuren-2 tai korkean riskin MDS *International Prognostic Scoring System (IPSS)* -luokituksen mukaan, refraktaarinen blastianemia (*refractory anaemia with excess blasts*, RAEB), refraktaarinen blastianemia transformaatiossa (*refractory anaemia with excess blasts in transformation*, RAEB-T) tai modifioitunut krooninen myelomonosyyttinen leukemia *French American British (FAB)* -luokituksen mukaan. RAEB-T-potilaita (blasteja 21–30 %) pidetään nykyisin AML-potilaina tämänhetkisessä WHO:n luokituksessa. Atsasitidiinia ja parasta tukihoidoa (*best supportive care*, BSC) (n = 179) verrattiin tavanomaisiin hoito-ohjelmiin (*conventional care regimens*, CCR). CCR koostui pelkästä BSC:stä (n = 105), pienestä sytarabiiniannoksesta ja BSC:stä (n = 49) tai tavanomaisesta induktiokemoterapiasta ja BSC:stä (n = 25). Lääkärit olivat esivalinneet potilaat yhteen kolmesta CCR-hoidosta ennen satunnaistamista. Potilaille noudatettiin tätä esivalittua hoito-ohjelmaa, ellei heitä satunnaistettu saamaan atsasitidiinia. Yhtenä mukaanottokriteerinä potilaiden ECOG-toimintakykyluokan (*Eastern Cooperative Oncology Group*) oli oltava 0–2. Sekundaarista MDS:ää sairastavat potilaat suljettiin pois tutkimuksesta. Tutkimuksen ensisijainen päätepiste oli kokonaiseloonjäämisaika. Atsasitidiinia annettiin ihonalaisena annoksena 75 mg/m² päivittäin 7 vuorokautta, minkä jälkeen seuraa 21 vuorokauden lepojako (28 vuorokauden hoitokausi) mediaanin ollessa 9 jaksoa (vaihteluväli = 1–

39) ja keskimäärin 10,2 jaksoa. Hoitoaikomusryhmässä (*Intent to Treat*, ITT) iän mediaani oli 69 vuotta (vaihteluväli 38–88 vuotta).

358 potilaalla (179 atsasitidiini ja 179 CCR) suoritetussa ITT-analysissä atsasitidiinihoitoon liittyi 24,46 kuukauden eloonjäämisajan mediaani verrattuna 15,02 kuukauteen CCR-hoitoa saavilla potilailla, mikä tarkoittaa 9,4 kuukauden eroa (ositettu log-rank p-arvo 0,0001). Hoitovaikutuksen riskitehyssuhde (HR) oli 0,58 (95 %:n luottamusväli: 0,43–0,77). Kahden vuoden eloonjäämisluvut olivat 50,8 % atsasitidiinia saavilla potilailla verrattuna 26,2 % CCR-hoitoa saavilla potilailla ($p < 0,0001$).



LYHENTEET: AZA = *azacitidine* (atsasitidiini); CCR = *conventional care regimens* (tavanomaiset hoito-ohjelmat); CI = *confidence interval* (luottamusväli); HR = *hazard ratio* (riskitehyssuhde)

Atsasitidiinin hyödyt eloonjäämiselle olivat yhdenmukaiset kontrolliryhmässä käytetyistä CCR-hoidon vaihtoehtoista (pelkkä BSC, pieni sytarabiiniannos ja BSC tai tavanomainen induktiokemoterapia ja BSC) riippumatta.

Kun IPSS:n sytogeneettisiä alaryhmiä analysoitiin, kaikissa ryhmissä todettiin samanlaisia eloonjäämisajan mediaania koskevia löydöksiä (hyvä, keski-suuri, huono sytogenetiikka, mukaan lukien monosomia 7).

Ikäryhmien analyysissä todettiin eloonjäämisajan mediaanin kohoaminen kaikissa ryhmissä (< 65 vuotta, ≥ 65 vuotta ja ≥ 75 vuotta).

Atsasitidiinihoitoon liitetty ajan mediaani kuolemaan tai AML:ksi muuttumiseen saakka oli 13,0 kuukautta verrattuna 7,6 kuukauteen CCR-hoitoa saavilla potilailla, mikä tarkoittaa 5,4 kuukauden parannusta ositetun log-rank p-arvon ollessa 0,0025.

Atsasitidiinihoitoon liittyi myös sytopenioiden ja niihin liittyvien oireiden väheneminen. Atsasitidiinihoito johti pienempään punasolu- ja trombosyyttisiirtojen tarpeeseen. Lähtötasolla punasolusiirroista riippuvaisista atsasitidiiniryhmän potilaista 45,0 % tuli punasolusiirroista riippumattomiksi hoitajakson aikana verrattuna 11,4 %:iin yhdistettyjen CCR-ryhmien potilaista (tilastollisesti merkitsevä [$p < 0,0001$] ero 33,6 % [95 %:n luottamusväli: 22,4–44,6]). Lähtötasolla

punasolusirroista riippuvaisilla ja sitten riippumattomiksi tulleilla potilailla punasolusirroista riippumattomuuden keston mediaani oli 13 kuukautta atsasitidiiniryhmässä.

Vasteen arvioi tutkija tai riippumaton arviointitoimikunta (*Independent Review Committee, IRC*). Tutkijan määrittelemä kokonaisvaste (täydellinen remissio [CR] ja osittainen remissio [PR]) oli 29 % atsasitidiiniryhmässä ja 12 % yhdistetyssä CCR-ryhmässä ($p = 0,0001$). IRC:n määrittelemä kokonaisvaste (CR + PR) tutkimuksessa AZA PH GL 2003 CL 001 oli 7 % (12/179) atsasitidiiniryhmässä verrattuna 1 %:iin (2/179) yhdistetyssä CCR-ryhmässä ($p = 0,0113$). IRC:n ja tutkijan vastearvioinnin erot johtuivat *International Working Group (IWG)* -kriteereistä, joissa vaaditaan verisoluarvojen parantumista ja tämän parantumisen säilymistä vähintään 56 vuorokautta. Eloönjäämiselle aiheutuva hyöty osoitettiin myös potilailla, jotka eivät saavuttaneet täydellistä/osittaista vastetta atsasitidiinihoidon jälkeen. IRC:n määrittelemä hematologinen parannus (suuri tai pieni) saavutettiin 49 %:lla atsasitidiinia saaneista potilaista verrattuna 29 %:iin yhdistetyillä CCR:llä hoidetuista potilaista ($p < 0,0001$).

Potilailla, joilla oli yksi tai useampi sytogeneettinen poikkeavuus lähtötasolla, suuren sytogeneettisen vasteen osoittaneiden potilaiden prosenttiosuus oli samanlainen atsasitidiiniryhmässä ja yhdistetyssä CCR-ryhmässä. Pieni sytogeneettinen vaste oli tilastollisesti merkitsevästi ($p = 0,0015$) suurempi atsasitidiiniryhmässä (34 %) yhdistettyyn CCR-ryhmään verrattuna (10 %).

Vähintään 65-vuotiaat AML-potilaat, joilla on luuytimessä blasteja > 30 %

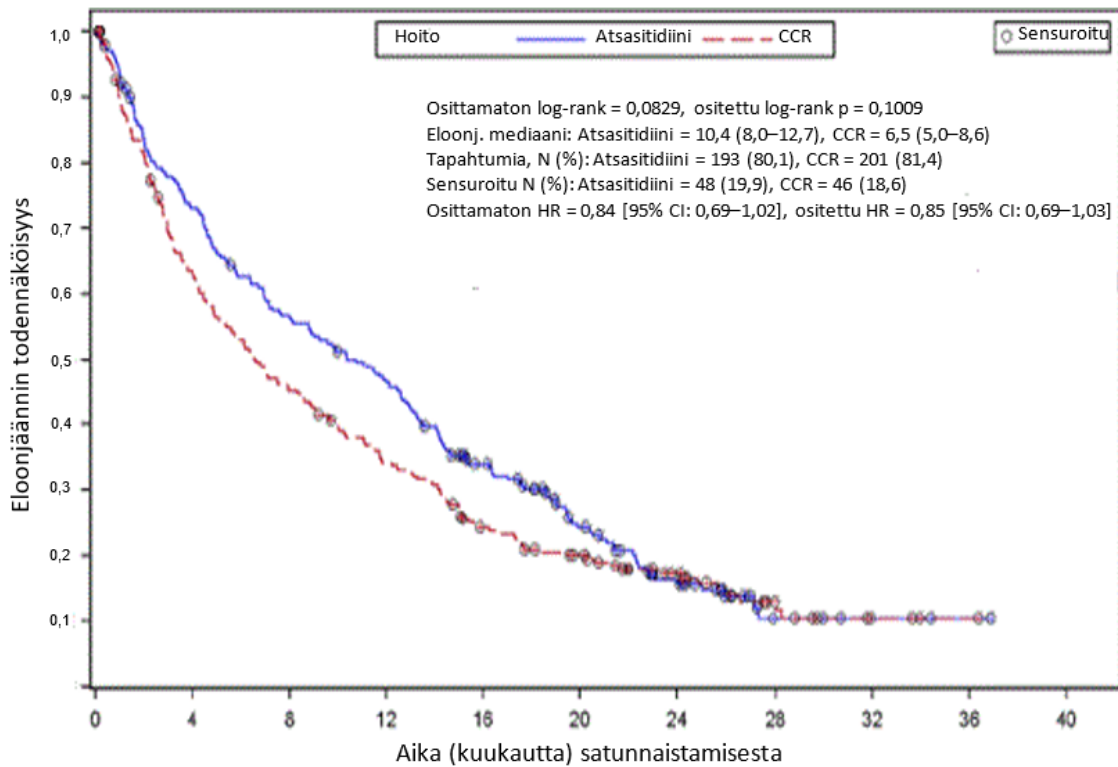
Seuraavassa esitetyt tulokset kuvaavat tutkimuksen AZA-AML-001 hoitoaikkeen mukaista (*intent-to-treat, ITT*) potilasjoukkoa (ks. hyväksytyt käyttöaihe kohdasta 4.1).

Atsasitidiinin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin vaiheen 3 kansainvälisessä, kontrolloidussa, avoimessa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa monikeskustutkimuksessa, johon osallistuneilla vähintään 65-vuotiailla potilailla oli äskettäin todettu *de novo*- tai sekundaarinen AML ja joilla oli luuytimessä blasteja > 30 % WHO:n luokituksen mukaan ja joille ei voitu tehdä hematopoeettisten kantasolujen siirtoa. Atsasitidiinia + BSC-hoitoa ($n = 241$) verrattiin CCR-hoitoon. CCR-hoito koostui pelkästä BSC-hoidosta ($n = 45$), pienestä sytarabiiniannoksesta + BSC-hoidosta ($n = 158$) tai tavanomaisesta intensiivisestä kemoterapiasta, johon kuului sytarabiini ja antrasykliini + BSC-hoito ($n = 44$). Lääkärit olivat esivalinneet potilaansa yhteen kolmesta CCR-hoidosta ennen satunnaistamista. Potilaat saivat esivalittua hoitoa, ellei heitä satunnaistettu saamaan atsasitidiinia. Mukaanottokriteerien mukaan potilaiden ECOG-toimintakykyluokan oli oltava 0–2 ja sytogeneettisten poikkeavuuksien ennusteeltaan kohtalaisia tai huonoja. Tutkimuksen ensisijainen päätepiste oli eloonjäämisaika.

Atsasitidiinia annettiin ihonalaisena annoksena 75 mg/m^2 päivittäin 7 vuorokauden ajan, mitä seurasi 21 vuorokauden tauko (28 vuorokauden hoitosykli). Sykliä lukumäärän mediaani oli 6 sykliä (vaihteluväli: 1–28). Pelkkää BSC-hoitoa saaneilla potilailla syklien lukumäärän mediaani oli 3 sykliä (vaihteluväli: 1–20), pientä sytarabiiniannosta saaneilla potilailla 4 sykliä (vaihteluväli: 1–25) ja tavanomaista intensiivistä kemoterapiaa saaneilla potilailla 2 sykliä (vaihteluväli: 1–3, induktiosykli + 1–2 vakautussykliä).

Lähtötason yksilölliset parametrit olivat verrannolliset atsasitidiini- ja CCR-hoitoryhmien välillä. Tutkittavien ikämediaani oli 75,0 vuotta (vaihteluväli: 64–91 vuotta), 75,2 % tutkittavista oli valkoihoisia ja 59,0 % oli miehiä. Lähtötasolla tutkittavien sairauksiksi luokiteltiin WHO:n luokituksen mukaan 60,7 %:lla muutoin määrittämätön AML; 32,4 %:lla AML, johon liittyi myelodysplastisia muutoksia; 4,1 %:lla aikaisempiin hoitoihin liittyvä myeloinen kasvain ja 2,9 %:lla AML, johon liittyy toistuva geneettinen poikkeavuus.

488 potilaalla (241 atsasitidiini ja 247 CCR) suoritetussa ITT-analyysissä atsasitidiinihoitoon liittyi 10,4 kuukauden eloonjäämisajan mediaani verrattuna 6,5 kuukauteen CCR-hoitoa saaneilla potilailla: ero oli 3,8 kuukautta (ositetun log-rank-testin p -arvo 0,1009 [kaksisuuntainen]). Hoitovaiikutuksen riskitehyyssuhde oli 0,85 (95 %:n luottamusväli = 0,69, 1,03). Yhden vuoden eloonjäämisluku oli 46,5 % atsasitidiinia saaneilla potilailla ja 34,3 % CCR-hoitoa saaneilla potilailla.



Riskille alttiina											
CCR	247	150	108	80	53	40	25	10	3	1	0
Atsasiidiini	241	174	133	109	73	44	22	5	3	2	0

Atsasiidiini- ja CCR-hoitojen välinen riskitehysuhde, joka laskettiin etukäteen määriteltyjen lähtötason ennustetekijöiden mukaan korjatulla Coxin suhteellisen riskin mallilla, oli 0,80 (95 %:n luottamusväli = 0,66, 0,99; p = 0,0355).

Vaikka tutkimuksella ei ollut voimaa osoittaa tilastollisesti merkitsevää eroa, kun atsasiidiinia verrattiin ennalta valittuihin CCR-hoitoryhmiin, atsasiidiinihoitoa saaneiden potilaiden elinikä oli pidempi verrattuna CCR-hoitovaihtoehtoja eli pelkkää BSC-hoitoa tai pienen sytarabiiniannoksen ja BSC-hoidon yhdistelmää saaneisiin potilaisiin, ja oli samankaltainen verrattaessa tavanomaiseen intensiiviseen kemoterapiaan + BSC-hoitoon.

Atsasiidiinia suosiva trendi eloonjäännin suhteen oli nähtävissä kaikissa ennalta määritetyissä alaryhmissä (ikä [< 75 vuotta ja ≥ 75 vuotta], sukupuoli, etninen tausta, ECOG-toimintakykyluokka [0 tai 1 ja 2], lähtötason sytogeneettisten poikkeavuuksien ennuste [kohtalainen ja huono], maantieteellinen alue, AML:n WHO-luokitus [mukaan lukien AML, johon liittyy myelodysplastisia muutoksia], lähtötason valkosolumäärä [$\leq 5 \times 10^9/l$ ja $> 5 \times 10^9/l$], luuytimen blastien lähtötaso [$\leq 50\%$ ja $> 50\%$] sekä anamneesissa MDS). Muutamissa ennalta määritetyissä alaryhmissä eloonjäännin riskitehysuhde saavutti tilastollisen merkitsevyyden, mikä koski myös potilaita, joilla oli epäsuotuisa sytogeneettinen riski, AML-potilaita, joilla oli myelodysplastisia muutoksia, alle 75-vuotiaita potilaita, naispotilaita ja valkoihoisia potilaita.

Hematologiset ja sytogeneettiset vasteet olivat samankaltaisia sekä tutkijan että IRC:n arvioimina. IRC:n määrittelemä kokonaisvasteprosentti (täydellinen remissio [CR] + täydellinen remissio ilman verisolujen määrän täydellistä palautumista [CRi]) oli 27,8 % atsasiidiiniryhmässä ja 25,1 % yhdistetyssä CCR-ryhmässä (p = 0,5384). CR- tai CRi-vasteen saavuttaneiden potilaiden remission keston mediaani oli 10,4 kuukautta (95 %:n luottamusväli = 7,2–15,2) atsasiidiiniryhmässä ja 12,3 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 9,0–17,0) yhdistetyssä CCR-ryhmässä. Atsasiidiinin hyöty eloonjäämiselle CCR-hoitoon verrattuna osoitettiin myös potilailla, jotka eivät saavuttaneet täydellistä vastetta.

Atsasiidiinihoito paransi ääreisveriarvoja ja vähensi punasolu- ja trombosyyttisiirtojen tarvetta. Potilaan katsottiin olevan riippuvainen punasolu- tai trombosyyttisiirroista lähtötasolla, jos hänelle oli tehty tai tehtiin yksi tai useampi punasolu- tai trombosyyttisiirto satunnaistamista edeltävien tai sen jälkeisten 56 vuorokauden (8 viikon) aikana. Potilaan katsottiin olevan riippumaton punasolu- tai trombosyyttisiirroista hoitajakson aikana, jos hänelle ei tehty punasolu- eikä trombosyyttisiirtoja 56 peräkkäiseen vuorokauteen raportointijakson aikana.

Lähtötasolla punasolusiirroista riippuvaisista atsasiidiiniryhmän potilaista 38,5 % (95 %:n luottamusväli: 31,1–46,2) tuli punasolusiirroista riippumattomiksi hoitajakson aikana verrattuna 27,6 %:iin (95 %:n luottamusväli: 20,9–35,1) yhdistettyjen CCR-ryhmien potilaista. Lähtötasolla punasolusiirroista riippuvaisilla ja sitten riippumattomiksi tulleilla potilailla punasolusiirroista riippumattomuuden keston mediaani oli 13,9 kuukautta atsasiidiiniryhmässä. CCR-ryhmässä riippumattomuutta ei saavutettu.

Lähtötasolla trombosyyttisiirroista riippuvaisista atsasiidiiniryhmän potilaista 40,6 % (95 %:n luottamusväli: 30,9–50,8) tuli trombosyyttisiirroista riippumattomiksi hoitajakson aikana verrattuna 29,3 %:iin (95 %:n luottamusväli: 19,7–40,4) yhdistettyjen CCR-ryhmien potilaista. Lähtötasolla trombosyyttisiirroista riippuvaisilla ja sitten riippumattomiksi tulleilla potilailla trombosyyttisiirroista riippumattomuuden keston mediaani oli 10,8 kuukautta atsasiidiiniryhmässä ja 19,2 kuukautta CCR-ryhmässä.

Terveysteen liittyvää elämänlaatua (*Health-Related Quality of Life*, HRQoL) arvioitiin EORTC QLQ-C30 -kyselylomakkeella (*European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire*). HRQoL-tiedot pystyttiin analysoimaan vain osalla koko tutkimusjoukosta. Analyysin rajoituksista huolimatta saatavilla olevat tiedot viittaavat siihen, ettei potilaiden elämänlaatu heikkene merkityksellisesti atsasiidiinihoidon aikana.

Pediatriset potilaat

Tutkimus AZA-JMML-001 oli vaiheen 2 kansainvälinen avoin monikeskustutkimus, jossa arvioitiin HSCT:tä edeltävän atsasiidiinihoidon farmakokinetiikkaa, farmakodynamiikkaa, turvallisuutta ja aktiivisuutta pediatrisilla potilailla, joilla oli äskettäin diagnosoitu, pitkälle edennyt MDS tai JMML. Kliinisen tutkimuksen ensisijainen tavoite oli arvioida atsasiidiinin vaikutusta vasteeseen 3. hoitajakson päivänä 28.

Potilaita (MDS n = 10; JMML n = 18; ikä: 3 kk – 15 v.; poikia 71 %) hoidettiin laskimoon annettavalla atsasiidiinilla, 75 mg/m², 28-päiväisen hoitajakson päivinä 1–7 vähintään kolmen hoitajakson ja korkeintaan kuuden hoitajakson ajan.

Kymmenennen MDS-potilaan jälkeen MDS-tutkimushaaraan ei otettu enempää potilaita hoidon tehottomuudesta johtuen: näillä 10 potilaalla ei havaittu varmistettua hoitovastetta.

JMML-tutkimushaaraan otettiin 18 potilasta (13 potilaalla *PTPN11*-, 3 potilaalla *NRAS*-, 1 potilaalla *KRAS*-somaattinen mutaatio; yhdellä potilaalla kliinisesti diagnosoitu tyypin 1 neurofibromatoosi [*NF-1*]). Potilaista 16 sai hoitoa 3 hoitajakson ajan, ja 5:ttä heistä hoidettiin 6 hoitajakson ajan. Yhteensä 11 JMML-potilaalla havaittiin kliininen vaste kolmannen hoitajakson 28. päivän kohdalla; näistä yhdeksällä (50 %) oli varmistettu kliininen vaste (kolmella tutkittavalla oli täydellinen kliininen remissio [cCR] ja kuudella osittainen kliininen remissio [cPR]). Koko atsasiidiinihoitoa saaneessa JMML-potilasryhmässä seitsemällä potilaalla (43,8 %) havaittiin pitkäkestoinen trombosyyttivaste (määrä $\geq 100 \times 10^9/l$), ja seitsemän potilasta (43,8 %) tarvitsi HSCT-hoidon yhteydessä verensiirtoja. Potilaista 17/18 eteni HSCT-hoitoon.

Tutkimusasetelmasta johtuen (pieni potilasmäärä ja useita sekoittavia tekijöitä) tämän tutkimuksen pohjalta ei voida päätellä, parantaako ennen HSCT-hoitoa annettu atsasiidiinihoito JMML-potilaiden elonjääntä.

Tutkimus AZA-AML-004 oli vaiheen 2 avoin monikeskustutkimus, jossa arvioitiin atsasitidiinihoidon turvallisuutta, farmakodynamiikkaa ja tehoa lapsilla ja nuorilla aikuisilla, joilla oli todettu AML:n molekulaarinen relapsi ensimmäisen täydellisen remission (CR1) jälkeen, verrattuna potilaisiin, jotka eivät saaneet syöpähoitoa.

Seitsemän potilasta (iän mediaani 6,7 vuotta [vaihteluväli 2–12 vuotta]; poikia 71,4 %) sai hoitoa laskimoon annettavalla atsasitidiinilla 100 mg/m² päivässä 28-päiväisen hoitojakson päivinä 1–7 korkeintaan kolmen hoitojakson ajan.

Viidelle potilaalle tehtiin minimaalisen jäännöstaudin (MRD) arviointi päivänä 84. Neljä potilasta saavutti joko molekulaarisen vakiintumisen (n = 3) tai molekulaarista paranemista (n = 1), ja yhdellä potilaalla todettiin kliininen relapsi. Kuudelle atsasitidiinihoitoa saaneelle potilaalle seitsemästä (90 % [95 %:n luottamusväli = 0,4; 1,0]) tehtiin hematopoieettisten kantasolujen siirto (HSCT).

Pienen otoskoon takia atsasitidiinin tehoa pediatristen potilaiden AML:n hoidossa ei voida varmistaa.

Turvallisuustiedot: ks. kohta 4.8.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Atsasitidiini imeytyi ihon alle annettujen kerta-annosten 75 mg/m² jälkeen nopeasti ja sen huippupitoisuus plasmassa 750 ng/ml ± 403 ng/ml saavutettiin 0,5 tuntia annon jälkeen (ensimmäinen näytteenottoaika). Atsasitidiinin absoluuttinen hyötyosuus (kerta-annosten 75 g/m²) ihon alle annon jälkeen suhteessa laskimoon antoon oli noin 89 % käyrän alaiseen pinta-alaan (AUC) perustuen.

Ihon alle annetun atsasitidiinin käyrän alainen pinta-ala ja huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) olivat annosvälillä 25–100 mg/m² suunnilleen verrannollisia.

Jakautuminen

Laskimoon annon jälkeen keskimääräinen jakautumistilavuus oli 76 l ± 26 l ja systeeminen puhdistuma oli 147 l/h ± 47 l/h.

Biotransformaatio

In vitro -tietoihin perustuen atsasitidiinin metabolia ei vaikuta välittyvän sytokromi P450-isoentsyymien (CYP:t), UDP-glukuronyylitransferaasien (UGT:t), sulfotransferaasien (SULT:t) tai glutationitransferaasien (GST:t) kautta.

Atsasitidiini läpikäy spontaanin hydrolyysin ja sytidiinideaminaasin välittämän deaminaation. Ihmisen maksan S9-fraktioissa metabolittien muodostuminen oli NADPH:sta riippumatonta, mikä viittaa siihen, ettei atsasitidiinin metabolia ole sytokromi P450 -isoentsyymien välittämää. *In vitro* -tutkimus, jossa atsasitidiinia tutkittiin viljeltyjen ihmisen hepatosyyttien kanssa, osoitti, että 1,0 µM – 100 µM:n pitoisuuksissa (ts. noin 30-kertaisesti suuremmissa kuin kliinisesti saavutettavissa pitoisuuksissa) atsasitidiini ei indusoi CYP 1A2:ta, 2C19:ää tai 3A4:ää tai 3A5:tä. Tutkimuksissa, joissa arvioitiin erilaisten P450:n isoentsyymien (CYP) (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4) inhiboitumista, atsasitidiini aina 100 µM:iin saakka ei kehittänyt inhibiitiota. Sen vuoksi on epätodennäköistä, että atsasitidiini indusoi tai estäisi CYP-entsyymiä kliinisesti saavutettavissa plasmapitoisuuksissa.

Eliminaatio

Atsasitidiini erittyy nopeasti plasmasta keskimääräisen eliminaation puoliintumisajan (t_{1/2}) ollessa 41 minuuttia ± 8 minuuttia ihon alle annettuna. Atsasitidiinin annostelu 75 mg/m² ihon alle kerran vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan ei aiheuta kertymää. Atsasitidiini ja/tai sen metaboliitit eliminoituvat pääasiassa erittymällä virtsaan. Kun ¹⁴C-atsasitidiinia annettiin laskimoon ja ihon alle, annetusta radioaktiivisuudesta mitattiin virtsassa vastaavasti 85 % ja 50 % ja ulosteessa < 1 %.

Erytisyryhmät

Maksan vajaatoiminnan (ks. kohta 4.2), sukupuolen, iän tai etnisen taustan vaikutuksia atsasitidiinin farmakokineetiikkaan ei ole virallisesti tutkittu.

Pediatriset potilaat

Tutkimuksessa AZA-JMML-001 suoritettiin farmakokineettinen analyysi 10:lle MDS- ja 18:lle JMML-potilaalle ensimmäisen hoitajakson 7. päivänä (ks. kohta 5.1). MDS-potilaiden iän mediaani (vaihteluväli) oli 13,3 (1,9–15) vuotta ja JMML-potilailla 2,1 (0,2–6,9) vuotta.

Kun atsasitidiinia annettiin laskimoon 75 mg/m², se saavutti C_{max}:n nopeasti 0,083 tunnissa sekä MDS- että JMML-ryhmässä. C_{max}:n geometrinen keskiarvo oli 1797,5 ng/ml (MDS-potilaat) ja 1066,3 ng/ml (JMML-potilaat), ja AUC_{0-∞}:n geometrinen keskiarvo oli 606,9 ng·h/ml (MDS-potilaat) ja 240,2 ng·h/ml (JMML-potilaat). Jakautumistilavuuden geometrinen keskiarvo oli MDS-tutkittavilla 103,9 l ja JMML-tutkittavilla 61,1 l. Vaikutti siltä, että kokonaisplasma-altistus atsasitidiinille olisi ollut MDS-tutkittavilla suurempi; sekä AUC- että C_{max}-arvoissa havaittiin kuitenkin kohtalaista tai suurta vaihtelua.

Puoliintumisaajan, t_{1/2} geometriset keskiarvot olivat 0,4 tuntia (MDS) ja 0,3 tuntia (JMML), ja puhdistumien geometriset keskiarvot 166,4 l/h (MDS) ja 148,3 l/h (JMML).

Tutkimuksen AZA-JMML-001 farmakokineettiset tutkimustiedot koottiin yhteen ja niitä verrattiin tutkimuksen AZA-2002-BA-002 kuuteen MDS-aikuispotilaaseen, joille annettiin 75 mg/m² atsasitidiinia laskimoon. Laskimoon annetun atsasitidiinin keskimääräiset C_{max} ja AUC_{0-t} olivat samankaltaiset aikuispotilaiden ja pediatristen potilaiden välillä (C_{max}: 2750 ng/ml vrt. 2841 ng/ml; AUC_{0-t}: 1025 ng·h/ml vrt. 882,1 ng·h/ml).

Tutkimuksessa AZA-AML-004 suoritettiin farmakokineettinen analyysi kuudelle niistä seitsemästä pediatrisesta potilaasta, joilta annoksen jälkeinen farmakokineettinen pitoisuus saatiin mitattua vähintään kerran (ks. kohta 5.1). AML-potilaiden iän mediaani (vaihteluväli) oli 6,7 (2–12) vuotta.

Kun atsasitidiinia annettiin useita 100 mg/m² annoksia, C_{max}:n geometrinen keskiarvo oli 1557 ng/ml ja AUC_{0-tau}:n geometrinen keskiarvo oli 899,6 ng·h/ml ensimmäisen hoitajakson seitsemäntenä päivänä. Tutkittavien välinen vaihtelu oli suurta (CV% 201,6 % ja vastaavasti 87,8 %). Atsasitidiinin C_{max} saavutettiin nopeasti mediaaniajassa 0,090 tuntia laskimoon annon jälkeen, ja pitoisuuksien pienenemisen geometrinen keskiarvo t_{1/2} oli 0,380 tuntia. Puhdistuman ja jakautumistilavuuden geometriset keskiarvot olivat 127,2 l/h ja vastaavasti 70,2 l/h.

Farmakokineettinen (atsasitidiinin) altistus lapsilla, joilla todettiin AML:n molekulaarinen relapsi CR1:n jälkeen, oli verrattavissa kymmenestä MDS-lapsipotilaasta ja 18:sta JMML-lapsipotilaasta saatuihin yhdistettyihin altistustietoihin ja myös aikuisten MDS-potilaiden atsasitidiinialtistukseen.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnalla ei ole merkittävää vaikutusta atsasitidiinin farmakokineettiseen altistukseen ihon alle annettujen kerta-annosten ja toistuvien annosten jälkeen. Ihon alle annetun 75 mg/m²:n kerta-annoksen jälkeen keskimääräiset altistumisarvot (AUC ja C_{max}) suurenivat lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 11–21 %, kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 15–27 % ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 41–66 % verrattuna tutkittaviin, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Altistuminen oli kuitenkin samalla yleisellä altistumisen vaihteluvälillä, joka oli havaittu niillä tutkittavilla, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Atsasitidiinia voidaan antaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille aloitusannosta muuttamatta edellyttäen, että näitä potilaita seurataan toksisuuden havaitsemiseksi, sillä atsasitidiini ja/tai sen metaboliitit erittyvät pääasiassa munuaisten kautta.

Farmakogenomiikka

Tunnetun sytidiinideaminaasin polymorfismin vaikutusta atsasitidiinin metaboliaan ei ole tutkittu virallisesti.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Atsasiidiini indusoi sekä geenimutaatioita että kromosomipoikkeavuuksia bakteri- ja nisäkäslajien solujärjestelmissä *in vitro*. Atsasiidiinin mahdollista karsinogeenisuutta arvioitiin hiirillä ja rotilla. Atsasiidiini indusoi hematopoieettisen järjestelmän kasvaimia naarashiirissä, kun sitä annettiin vatsakalvonsisäisesti 3 kertaa viikossa 52 viikon ajan. 50 viikkoa vatsakalvonsisäisesti atsasiidiinia saaneilla hiirillä todettiin lymforetikulaarisen järjestelmän, keuhkojen, rintarauhasen ja ihon kasvainten esiintyvyyden lisääntyneen. Rotilla suoritettua tuumorigeenisuutta koskevassa kokeessa havaittiin kiveskasvainten esiintyvyyden lisääntyneen.

Hiirillä suoritetuissa varhaisen vaiheen sikiötöksisuutta koskevissa kokeissa todettu kohtukuolemien (resorptioiden lisääntyminen) esiintyvyys oli 44 % organogeneesin aikana annetun yksittäisen vatsakalvonsisäisen atsasiidiinipistoksen jälkeen. Aivojen kehityksen poikkeavuuksia on todettu hiirillä, joille annettiin atsasiidiinia kovan suulaen sulkeutumisen aikana tai ennen sitä. Rotilla atsasiidiini ei aiheuttanut haittavaikutuksia annettaessa ennen implantaatiota, mutta se oli selvästi embryotoksinen annettaessa organogeneesin aikana. Organogeneesin aikaisia sikiöiden poikkeavuuksia rotilla olivat keskushermoston anomaliat (eksenkefalia/enkefaloseele), raajojen anomaliat (mikromelia, kumpurajalka, syndaktylia, oligodaktylia) ja muut (mikroftalmia, mikrognatia, vatsahalkio, ödeema ja kylkiluiden epämuodostumat).

Atsasiidiinin anto uroshiirille ennen parittelua naarashiirien kanssa, jotka eivät saaneet atsasiidiinia, johti heikentyneeseen hedelmällisyyteen ja keskenmenoon tai jälkeläisten menetykseen hedelmöitystä seuraavassa embryonaalisessa ja syntymän jälkeisessä kehityksessä. Atsasiidiinin antamisesta urosrotille seurasi kivesten ja lisäkivesten painon pieneneminen, siittiöiden määrän väheneminen, tiineyksien väheneminen, epämuodostuneiden alkoiden lisääntyminen ja alkio menetysten lisääntyminen paritelluilla naarailla (ks. kohta 4.4).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E421)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Avaamaton kuiva-ainetta sisältävä injektiopullo: 3 vuotta

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen:

Kun Azacitidine Glenmark on saatettu käyttökuntoon injektioneisiin käytettävällä vedellä, jota ei ole säilytetty kylmässä, käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen on osoitettu säilyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 25 °C:n lämpötilassa 45 minuuttia ja 2 °C – 8 °C:n lämpötilassa 8 tuntia.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen kestoaikaa voidaan pidentää sekoittamalla se kylmässä (2 °C – 8 °C:ssa) säilytettyyn injektioneisiin käytettävään veteen. Kun Azacitidine Glenmark on saatettu käyttökuntoon kylmässä (2 °C – 8 °C:ssa) säilytettyyn injektioneisiin käytettävään veteen, käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen on osoitettu säilyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 2 °C – 8 °C:n lämpötilassa 32 tuntia.

Mikrobiologiselta kannalta käyttökuntoon saatettu valmiste pitää käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, ja

ne eivät saa ylittää 8:aa tuntia 2 °C – 8 °C:n lämpötilassa, kun lääkevalmiste on saatettu käyttökuntoon injektioneisteisiin käytettävällä vedellä, jota ei ole säilytetty kylmässä, eivätkä ne saa ylittää 32:ta tuntia, kun lääkevalmiste on saatettu käyttökuntoon kylmässä (2 °C – 8 °C:ssa) säilytetyllä injektioneisteisiin käytettävällä vedellä.

6.4 Säilytys

Avaamattomat injektiopullot

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatettu suspensio

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Väritön lasinen injektiopullo, joka on suljettu harmaalla butyylikumitulpalla ja alumiinikorkilla (100 mg:n pakkauskoossa valkoinen ja 150 mg:n pakkauskoossa oranssi).

Pakkauskoost

1 injektiopullo, joka sisältää 100 mg atsasitidiinia.

1 injektiopullo, joka sisältää 150 mg atsasitidiinia.

Kaikkia pakkauskoostoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Turvallista käsittelyä koskevat suositukset

Azacidine Glenmark on sytotoksinen lääkevalmiste, ja muiden mahdollisesti toksisten aineiden tavoin atsasitidiinisuspensioiden käsittelyssä ja valmistelussa on toimittava varoen. Syöpälääkkeiden asianmukaista käsittelyä ja hävittämistä koskevia toimenpiteitä on noudatettava.

Jos käyttökuntoon saatettua atsasitidiinia pääsee kosketukseen ihon kanssa, pese välittömästi ja perusteellisesti vedellä ja saippualla. Jos sitä pääsee kosketukseen limakalvojen kanssa, huuhtelee huolellisesti vedellä.

Raskaana oleva henkilöstö ei saa käsitellä tätä lääkevalmistetta.

Ohjeet käyttökuntoon saattamista varten

Azacidine Glenmark tulee saattaa käyttökuntoon sekoittamalla se injektioneisteisiin käytettävään veteen. Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen kestoaikaa voidaan pidentää sekoittamalla se kylmässä (2 °C – 8 °C:ssa) säilytetyyn injektioneisteisiin käytettävään veteen. Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytystä koskevat yksityiskohdat on esitetty kohdassa 6.3.

- Ota esille seuraavat tarvikkeet:
atsasitidiinia sisältävä(t) injektiopullo(t), injektioneisteisiin käytettävää vettä sisältävä(t) injektiopullo(t), epästeriilit kirurgiset käsineet, desinfiointipyyhkeet, injektioruisku(t) neuloineen.
- Vedä ruiskuun asianmukainen määrä injektioneisteisiin käytettävää vettä (ks. seuraava taulukko) varmistaen, että tyhjennät ruiskuun jääneen ilman.

Injektiopullon sisältö	Injektioneisteisiin käytettävän veden tilavuus	Lopullinen pitoisuus
100 mg	4 ml	25 mg/ml
150 mg	6 ml	25 mg/ml

- Työnnä injektioneisteisiin käytettävää vettä sisältävän ruiskun neula atsasitidiinia sisältävän injektiopullon kumitulpan läpi, ja ruiskuta injektioruiskuun injektioneisteisiin käytettävä vesi.

4. Kun olet poistanut ruiskun ja neulan, ravista injektiopulloa voimakkaasti, kunnes on muodostunut tasakoosteinen samea suspensio. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi ml suspensiota sisältää 25 mg atsasitidiinia (100 mg/4 ml tai 150 mg/6 ml). Käyttökuntoon saatettu valmiste on homogeeninen samea suspensio, jossa ei ole agglomeraatteja. Suspensio pitää hävittää, jos se sisältää isoja hiukkasia tai agglomeraatteja. Älä suodata suspensiota käyttökuntoon saattamisen jälkeen, sillä se saattaa poistaa vaikuttavan aineen. Ota huomioon, että suodattimia on joissain sovittimissa, neuloissa ja suljetuissa järjestelmissä. Tällaisia järjestelmiä ei tule käyttää lääkevalmisteen annosteluun käyttökuntoon saattamisen jälkeen.
5. Puhdista kumitulppa, ja aseta uusi ruisku neulan kanssa paikalleen injektiopulloon. Käännä injektiopullo ylösalaisin varmistaen, että neulan kärki on nestetason alapuolella. Vedä sitten asianmukaiseen annokseen vaadittu määrä lääkevalmistetta vetämällä mäntää taaksepäin varmistaen, että tyhjennät ruiskuun jääneen ilman. Vedä ruisku neulan kanssa pois injektiopullosta ja hävitä neula.
6. Kiinnitä puhdas ihonalaiseen injektioon tarkoitettu neula (suositellaan 25 gaugea) tiukasti ruiskuun. Neulaa ei saa täyttää ennen injektiota paikallisten pistoskohdan reaktioiden esiintymisen vähentämiseksi.
7. Annokseen 150 mg = 6 ml pitää käyttää 150 mg:n injektiopullo. Neulaan ja injektiopulloon retentoitumisen takia kaiken lääkeaineen vetäminen injektiopullosta ei välttämättä onnistu.
8. Annosteluruiskun sisältö pitää sekoittaa suspensioksi uudelleen välittömästi ennen antoa. Käyttökuntoon saatettua suspensiota sisältävän ruiskun tulee antaa lämmetä enintään 30 minuutin ajan ennen antoa, jotta se saavuttaa noin 20 °C – 25 °C:n lämpötilan. Jos aikaa kuluu enemmän kuin 30 minuuttia, suspensio tulee hävittää asianmukaisesti ja on valmisteltava uusi annos. Sekoita sisältö uudelleen suspensioksi pyörittämällä ruiskua voimakkaasti kämmenten välissä, kunnes suspensio on tasainen ja samea. Suspensio tulee hävittää, jos se sisältää isoja hiukkasia tai agglomeraatteja.

Yksilöllisen annoksen laskeminen

Kokonaisannos kehon pinta-alan (*body surface area*, BSA) mukaan voidaan laskea seuraavalla tavalla:

$$\text{Kokonaisannos (mg)} = \text{annos (mg/m}^2\text{)} \times \text{kehon pinta-ala (m}^2\text{)}$$

Seuraava taulukko on vain esimerkki siitä, miten yksilölliset atsasitidiiniannokset lasketaan keskimääräiseen kehon pinta-alaan 1,8 m² perustuen.

Annos mg/m ² (% suositellusta aloitusannoksesta)	Kehon pinta- alaan 1,8 m ² perustuva kokonaisannos	Tarvittavien injektiopullojen määrä		Tarvittavan käyttökuntoon saatetun suspension kokonaistilavuus
		100 mg:n injektiopullot	150 mg:n injektiopullot	
75 mg/m ² (100 %)	135 mg	2 injektiopulloa	1 injektiopullo	5,4 ml
37,5 mg/m ² (50 %)	67,5 mg	1 injektiopullo	1 injektiopullo	2,7 ml
25 mg/m ² (33 %)	45 mg	1 injektiopullo	1 injektiopullo	1,8 ml

Antotapa

Käyttökuntoon saatettu Azacitidine Glenmark tulee pistää ihon alle (työnnä neula 45–90°:n kulmassa) 25 gaugen neulaa käyttämällä käsivarren yläosaan, reiteen tai vatsaan.

Yli 4 ml:n annokset tulee pistää kahteen eri kohtaan.

Pistoskohtia tulee vaihdella. Uudet pistokset tulee antaa vähintään 2,5 cm etäisyydelle edellisestä pistoskohdasta eikä koskaan alueelle, jossa pistoskohta on arka, mustelmainen, punainen tai kovettunut.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31
82194 Gröbenzell
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

38385

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.09.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Azacitidine Glenmark 25 mg/ml pulver till injektionsvätska, suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

100 mg injektionsflaska:

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

150 mg injektionsflaska:

Varje injektionsflaska innehåller 150 mg azacitidin. Efter beredning innehåller varje ml av suspensionen 25 mg azacitidin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektionsvätska, suspension.

Vitt, frystorkat pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

- myelodysplastiskt syndrom (MDS) klassificerat som intermediär-2-risk eller 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 Azacitidine Glenmark 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 laborativvärden vid baseline, är den rekommenderade startdosen i den första behandlingscykeln 75 mg/m² 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.

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 azacitidin 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 azacitidin, 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 azacitidin 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* ≤ 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 cykelns 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

Azacitidin 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 ≥ 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. Azacitidin är kontraindicerat hos patienter med framskridna maligna levertumörer (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för azacitidin för barn i åldern 0–17 år har ännu inte fastställts. För närvarande tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

Berett Azacitidine Glenmark 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 azacitidin 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 azacitidin hos patienter med omfattande tumörbörda på grund av metastaserande sjukdom, i synnerhet hos patienter med baselinealbumin i serum < 30 g/l. Azacitidin 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 myeloid 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 studie 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 iakttas 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.

Tumörllyssyndrom

De patienter som löper risk att utveckla tumörllyssyndrom är de med stor tumörbörda före behandlingen. Dessa patienter ska övervakas noga och lämpliga försiktighetsåtgärder vidtas.

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:er), UDP-glukuronosyltransferaser (UGT:er), sulfotransferaser (SULT:er) eller glutationtransferaser (GST:er); 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-zymer (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 och män måste använda effektiv preventivmetod under och upp till 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 bröstmjölk. 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). Män ska uppmanas att inte avla barn under behandlingen och måste använda en effektiv preventivmetod under och upp till 3 månader efter behandling. 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 Azacitidine Glenmark 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 ($\geq 10\%$) som observerades i AZA-AML-001 inom azacitidinbehandlingsarmen inbegrep febril neutropeni (25,0%), pneumoni (20,3%) och pyrexia (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 som: 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)

Organsystemklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer	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*
Blodet och lymfsystemet	febril neutropeni*, neutropeni, leukopeni, trombocytopeni, anemi	pancytopeni*, benmärgssvikt			
Immunsystemet			överkänslighetsreaktioner		
Metabolism och nutrition	anorexi, nedsatt aptit, hypokalemi	dehydrering		tumörlyssyndrom	
Psykiska störningar	insomni	förvirringstillstånd, ångest			
Centrala och perifera nervsystemet	yrsel, huvudvärk	intrakraniell blödning*, synkope, somnolens, letargi			
Ögon		ögonblödning, konjunktival blödning			
Hjärtat		perikardiell effusion	perikardit		
Blodkärl		hypotoni*, hypertoni, ortostatisk hypotoni, hematom			
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	dyspné, epistaxis	pleuraeffusion, dyspné vid ansträngning, faryngolaryngeal smärta		interstitiell lungsjukdom	
Magtarmkanalen	diarré, kräkning, förstoppning,	gastrointestinal blödning*			

Organsystemklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
	illamående, buksmärta (inkluderar övre och obehag i buken)	(inkluderar blödning i munnen), hemorrojdblödning, stomatit, gingival blödning, dyspepsi			
Lever och gallvägar			leversvikt*, progredierande leverkoma		
Hud och subkutan vävnad	petekier, pruritus (inkluderar generaliserad), utslag, ecchymos	purpura, alopeci, urtikaria, erytem, makulära utslag	akut febril neutrofil dermatos, pyoderma gangrenosum		
Muskulo-skeletala systemet och bindväv	artralgi, muskuloskeletal smärta (inklusive smärta i rygg, skelett och extremitet)	muskelspasmer, myalgi			
Njurar och urinvägar		njursvikt*, hematuri, förhöjt serumkreatinin	renal tubulär acidosis		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	pyrexia*, trötthet, asteni, bröstsmärta, erytem vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället (ospecificerad)	blåmärke, hematoma, induration, utslag, pruritus, inflammation, missfärgning, knöl och blödning (vid injektionsstället), allmän sjukdomskänsla, frossa, blödning vid kateterstället		nekros vid injektionsstället (vid injektionsstället)	
Undersökningar	viktminskning				

* = fatal utgång har rapporterats i sällsynta fall

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 anafylaxiliknande reaktion ska behandlingen med azacitidin omedelbart avbrytas och lämplig symptomatisk 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 symptomatiskt 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 studie 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 ≥ 85 år (med 14 [5,9%] patienter ≥ 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

pediatriska 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 pediatriska 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 pediatriska 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 till:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Ett fall av överdosering rapporterades under kliniska studier. En patient upplevde diarré, illamående och kräkning efter att ha fått en intravenös enkeldos om ca 290 mg/m², 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

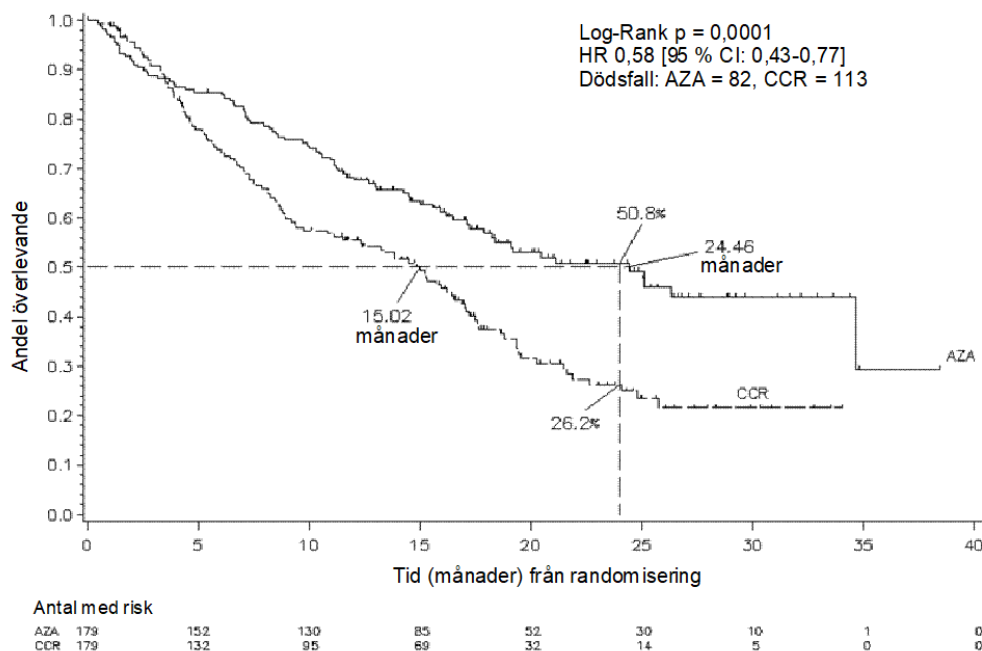
Azacitidin anses utöva sina antineoplastiska effekter genom multipla mekanismer, däribland cytotoxicitet på abnorma hematopoetiska celler i benmärgen och hypometylering av DNA. Azacitidins cytotoxiska effekter kan vara resultatet av multipla mekanismer, däribland hämning av DNA-, RNA- och proteinsyntesen, 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])

Azacitidins effekt och säkerhet studerades i en internationell, kontrollerad, öppen, randomiserad jämförande fas 3-multicenterstudie 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 (FAB) klassificeringssystemet. 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/m² 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% CI: 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).



NYCKEL: AZA = azacitidin; CCR = conventional care regimens; CI = 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 symtom. Behandling med azacitidin ledde till minskat behov av transfusioner av erythrocyter och trombocyter. Av de patienter i azacitidgruppen 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% CI: 22,4; 44,6)). Hos patienter som var beroende av erythrocyttransfusioner vid baseline och som blev oberoende, var mediandurationen av oberoendet av erythrocyttransfusioner 13 månader i azacitidgruppen.

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 azacitidgruppen 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 azacitidgruppen 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 azacitidgruppen och i grupperna som fick CCR. Svagare cytogenetiskt svar var statistiskt signifikant ($p = 0,0015$) högre i azacitidgruppen (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).

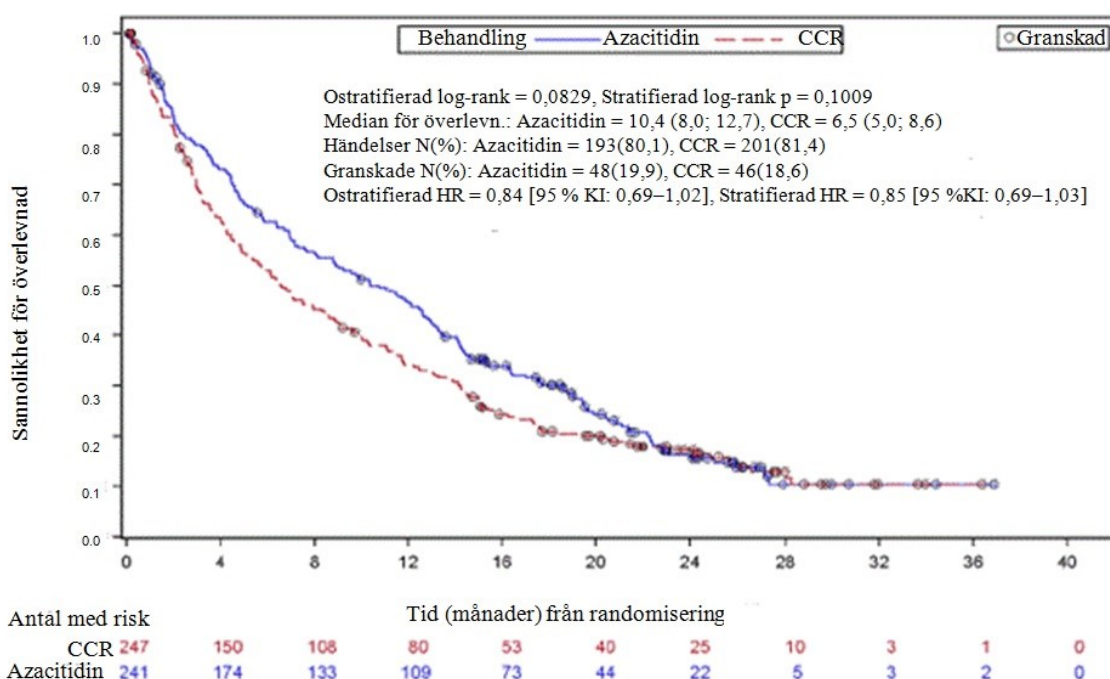
Effekten och säkerheten för azacitidin studerades i en internationell, kontrollerad, öppen multicenterstudie i fas 3 med parallella grupper på patienter som var 65 år och äldre med nyligen diagnostiserad de novo eller sekundär AML med > 30% benmärgsblaster enligt WHO:s klassificering, som inte var lämpliga 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 antracyklin 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 administrerades som en subkutan dos på 75 mg/m²/dag i 7 dagar, följt av en viloperiod på 21 dagar (28 dagars behandlingscykel), under en median på 6 cykler (intervall: 1 till 28), patienter som enbart fick BSC 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). Riskkvoten 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.



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-behandlade 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 ≥ 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 bestämts 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 trombocyttransfusioner. En patient betraktades som beroende av RBC- eller trombocyttransfusion vid baseline om patienten hade fått en eller flera RBC- eller trombocyttransfusioner under de 56 dagarna (8 veckorna) vid eller före randomisering. En patient betraktades som oberoende av RBC- eller trombocyttransfusion under behandlingsperioden om patienten inte hade fått några RBC- eller trombocyttransfusioner 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 studiepopulationen. 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 responsfrekvens 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/m², 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 (långt 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/m², 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/m² absorberades azacitidin snabbt med maximala koncentrationer i plasma på 750 ± 403 ng/ml vid 0,5 tim efter dosering (första provtagningen). I förhållande till intravenös administrering var den absoluta biotillgängligheten av subkutan administrerat azacitidin (singeldoser om 75 mg/m²) ca 89% baserat på ytan under kurvan (area under the curve, AUC).

Ytan under kurvan och den maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) vid subkutan administrering av azacitidin var ungefär proportionella inom dosintervallet 25 till 100 mg/m².

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-isoenzymer (CYP:er), UDP-glukuronosyltransferaser (UGT:er), sulfotransferaser (SULT:er) eller glutationtransferaser (GST:er).

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-isoenzymer. 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-isoenzymer (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-enzymerna vid kliniskt uppnåbara plasmakoncentrationer.

Eliminering

Azacitidin elimineras snabbt från plasma med en genomsnittlig elimineringshalveringstid (t_{1/2}) om 41 ± 8 minuter efter subkutan administrering. Det sker ingen ackumulering efter subkutan administrering av 75 mg/m² 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 ¹⁴C 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/m² uppnådde azacitidin snabbt C_{max} inom 0,083 timmar hos både MDS- och JMML-populationen. Geometriskt genomsnittligt C_{max} var 1 797,5 och 1 066,3 ng/ml och geometriskt genomsnittligt AUC_{0-∞} var 606,9 och 240,2 ng^oh/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_{max}.

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/m² 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^oh/ml kontra 882,1 ng^oh/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/m² observerades geometrisk median för C_{max} och AUC_{0-tau} i cykel 1, dag 7 på 1 557 ng/ml respektive 899,6 ng^oh/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 molekyllärt 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/m² 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 däggdjurscellsystem *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 organogenesis. 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 organogenesis. Fosterabnormiteter under organogenesis hos råtta inkluderade: CNS-anomalier (exencefali/encefalocele), 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 abnormala embryon och ökad förlust av embryon hos parade honrättor (se avsnitt 4.4).

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: 3 år

Efter beredning:

När Azacitidine Glenmark bereds med användning av oavkyllt vatten för injektionsvätskor har kemisk och fysikalisk stabilitet under användning av det beredda läkemedlet visats i 45 minuter vid 25 °C och i 8 timmar vid 2–8 °C.

Det beredda läkemedlets hållbarhet kan förlängas genom beredning med avkyllt (2–8 °C) vatten för injektionsvätskor. När Azacitidine Glenmark bereds med användning av avkyllt (2–8 °C) vatten för injektionsvätskor, har kemisk och fysikalisk stabilitet under användning av det beredda läkemedlet visats i 32 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 oavkyllt vatten för injektionsvätskor och inte längre än 32 timmar när den har beretts med avkyllt (2–8 °C) vatten för injektionsvätskor.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Oöppnade injektionsflaskor

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Färdigberedd suspension

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av färglöst typ I-glas försluten med grå butylgummipropp och aluminiumförsegling (vit för 100 mg-förpackningen och orange för 150 mg-förpackningen)

Förpackningsstorlekar:

1 injektionsflaska innehållande 100 mg azacitidin.

1 injektionsflaska innehållande 150 mg azacitidin.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Rekommendationer för säker hantering

Azacitidine Glenmark är ett cytotoxiskt läkemedel och, liksom för andra potentiellt toxiska föreningar, ska försiktighet iaktas 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.

Gravid personal ska inte hantera detta läkemedel.

Beredning

Azacitidine Glenmark ska beredas med vatten för injektionsvätskor. Det beredda läkemedlets hållbarhet kan förlängas genom beredning med avkylt (2-8 °C) vatten för injektionsvätskor. Anvisningar om förvaring av den beredda produkten ges i avsnitt 6.3.

1. Följande artiklar ska läggas fram:
Injektionsflaska(or) med azacitidin; injektionsflaska(or) med vatten för injektionsvätskor; osterila operationshandskar; spritkompresser; injektionsspruta(or) med injektionsnål(ar).
2. Lämplig volym vatten för injektionsvätskor (se tabell nedan) ska dras upp i sprutan. Se till att tömma sprutan på all luft.

Injektionsflaska innehållande	Volym vatten för injektionsvätskor	Slutlig koncentration
100 mg	4 ml	25 mg/ml
150 mg	6 ml	25 mg/ml

3. Injektionsnålen på sprutan innehållande vatten för injektionsvätskor ska stickas in genom gummiproppen på injektionsflaskan med azacitidin följt av injektion av vattnet för injektionsvätskor 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 eller 150 mg/6 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. För 150 mg dos = 6 ml, ska injektionsflaskan med 150 mg användas. 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.

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 azacitidindoser, baserade på ett genomsnittligt BSA-värde om 1,8 m², beräknas.

Dos mg/m ² (% av rekommenderad startdos)	Total dos baserad på BSA-värdet 1,8 m ²	Antal injektionsflaskor som erfordras		Total volym beredd suspension som erfordras
		100 mg injektionsflaska	150 mg injektionsflaska	
75 mg/m ² (100%)	135 mg	2 injektionsflaskor	1 injektionsflaska	5,4 ml
37,5 mg/m ² (50%)	67,5 mg	1 injektionsflaska	1 injektionsflaska	2,7 ml
25 mg/m ² (33%)	45 mg	1 injektionsflaska	1 injektionsflaska	1,8 ml

Administreringssätt

Berett Azacitidine Glenmark ska injiceras subkutant (injektionsnålen stickas 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.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Glenmark Arzneimittel GmbH
 Industriestr. 31
 82194 Gröbenzell
 Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

38385

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.09.2021