

**ANNES I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Azacididine betapharm 25 mg/mL trab għal suspensjoni għall-injezzjoni

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett ta' trab fih 100 mg azacididine.

Wara r-rikostituzzjoni, kull mL ta' suspensjoni jkun fih 25 mg azacididine.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal suspensjoni għall-injezzjoni.

Trab lajofilizzat abjad għal off-white.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Azacididine betapharm huwa indikat għall-kura ta' pazjenti adulti li mhumiex eliġibbli għal trapjant b'ċelluli staminali ematopojetici (HSCT) li għandhom:

- sindromi majelodisplastici (MDS) intermedji-2 u ta' riskju għoli skont l-*International Prognostic Scoring System* (IPSS),
- lewkimja majelomonocitika kronika (CMML) b'10-29% ta' *blasts* tal-mudullun mingħajr disturb majeloproliferattiv,
- lewkimja majeloidje akuta (AML) b'20-30% *blasts* u displasja *multi-lineage*, skont il-klassifikazzjoni tal-Organizzazzjoni Dinjija tas-Saħħa (WHO),
- AML bi > 30% ta' *blasts* tal-mudullun skont il-klassifikazzjoni tal-WHO.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'Azacididine betapharm għandha tinbeda u tkun immonitorjata taħt is-supervizjoni ta' tabib b'esperjenza fl-użu ta' mediċini kemoterapewtiċi. Il-pazjenti għandhom jingħataw mediċina minn qabel kontra r-rimettar għan-nawseja u r-rimettar.

#### Pożoloġija

Id-doża tal-bidu rakkomandata għall-ewwel ċiklu ta' kura, għall-pazjenti kollha mingħajr ma jingħata kas tal-valuri ematoloġiċi tal-laboratorju fil-linja bażi, hi ta' 75 mg/m<sup>2</sup> ta' erja tas-superfiċje tal-ġisem, injettata taħt il-ġilda, kuljum għal 7 ijiem, segwita minn perjodu ta' serħan ta' 21 jum (ċiklu tal-kura ta' 28 jum).

Hu rakkomandat li l-pazjenti jkunu kkurati għal minimu ta' 6 ċikli. Il-kura għandha titkompla sakemm il-pazjent ikompli jibbenefika minnha jew sal-progressjoni tal-marda.

Il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati għar-rispons/tossicità ematoloġika u għat-tossicitajiet renali (ara sezzjoni 4.4); l-ittardjar tal-bidu taċ-ċiklu li jmiss jew it-tnaqqis tad-doża kif deskritt hawn taħt jista' jkun meħtieġ.

#### Testijiet tal-laboratorju

Testijiet tal-funzjoni tal-fwied, kreatinina fis-serum u bicarbonate fis-serum għandhom jiġu stabbiliti qabel il-bidu tat-terapija u qabel kull ċiklu ta' kura. L-għadd komplet taċ-ċelluli tad-demem għandu jitwettagħ qabel il-bidu tat-terapija u skont il-bżonn biex isir monitoraġġ tar-rispons u t-tossicità, iżda

mill-inqas, qabel kull ciklu ta' kura.

*Aġġustament fid-doża minhabba tossiċità ematoloġika*

It-tossiċità ematoloġika hi definita bhala l-inqas għadd li jintlaħaq (nadir) f'ciklu partikulari jekk il-plejtlits  $\leq 50.0 \times 10^9 / L$  u/jew l-għadd assolut tan-newtrofili (Absolute Neutrophil Count, ANC)  $\leq 1 \times 10^9 / L$ .

L-irkuprar hu definit bhala zieda ta' linja(i) taċ-ċelluli fejn it-tossiċità ematoloġika tkun giet osservata f'mill-inqas nofs id-differenza assoluta tan-nadir u l-għadd fil-linja bażi flimkien mal-għadd tan-nadir (i.e. għadd taċ-ċelluli tad-demem fl-irkuprar  $\geq$  għadd tan-nadir +  $(0.5 \times [għadd\ fil-linja\ bażi - għadd\ tan-nadir])$ ).

*Pazjenti mingħajr għadd imnaqqas taċ-ċelluli tad-demem fil-linja bażi (i.e. Ċelluli Bojod tad-Demm (WBC)  $\geq 3.0 \times 10^9 / L$  u ANC  $\geq 1.5 \times 10^9 / L$ , u plejtlits  $\geq 75.0 \times 10^9 / L$ ) qabel l-ewwel kura*

Jekk it-tossiċità ematoloġika tkun osservata wara l-kura b'Azacitidine betapharm, iċ-ċiklu li jmiss tat-terapija għandu jiġi ttardjat sakemm l-għadd tal-plejtlits u l-ANC jkunu rkupraw. Jekk l-irkuprar jintlaħaq fi żmien 14-il jum, l-ebda aġġustament fid-doża mhux meħtieġ. Madankollu, jekk l-irkuprar ma jkunx intlaħaq fi żmien 14-il jum, id-doża għandha titnaqqas skont it-tabella li ġejja. Wara t-tibdil fid-doża, it-tul taċ-ċiklu għandu jerga' lura għal 28 jum.

Għadd tan-nadir f'Ċiklu		Doża fiċ-ċiklu li jmiss, jekk l-irkuprar* ma jintlaħaqx fi żmien 14-il jum (%)
ANC ( $\times 10^9 / L$ )	Plejtlits ( $\times 10^9 / L$ )	
$\leq 1.0$	$\leq 50.0$	50%
$> 1.0$	$> 50.0$	100%

\*Irkuprar = għadd  $\geq$  għadd tan-nadir +  $(0.5 \times [għadd\ fil-linja\ bażi - għadd\ tan-nadir])$

*Pazjenti b'għadd imnaqqas taċ-ċelluli tad-demem fil-linja bażi (i.e. WBC  $< 3.0 \times 10^9 / L$  jew ANC  $< 1.5 \times 10^9 / L$  jew plejtlits  $< 75.0 \times 10^9 / L$ ) qabel l-ewwel kura*

Wara l-kura b'Azacitidine betapharm, jekk it-tnaqqis fl-għadd tal-WBC jew tal-ANC jew tal-plejtlits minn dak ta' qabel il-kura jkun  $\leq 50\%$ , jew iktar minn  $50\%$  iżda b'titjib fi kwalunkwe differenzazzjoni ta' razez ta' ċelluli, iċ-ċiklu li jmiss m'għandux jittardja u m'għandu jsir l-ebda aġġustament fid-doża.

Jekk it-tnaqqis fl-għadd tal-WBC jew tal-ANC jew tal-plejtlits ikun iktar minn  $50\%$  minn dak ta' qabel il-kura, bla ebda titjib fid-differenzazzjoni ta' razez ta' ċelluli, iċ-ċiklu li jmiss tal-kura b'Azacitidine betapharm għandu jkun ittardjat sakemm l-għadd tal-plejtlits u l-ANC ikunu rkupraw. Jekk l-irkuprar jintlaħaq fi żmien 14-il jum, l-ebda aġġustament fid-doża mhux meħtieġ. Madankollu, jekk l-irkuprar ma jkunx intlaħaq fi żmien 14-il jum, iċ-ċellularità tal-mudullun trid tkun stabbilita. Jekk iċ-ċellularità tal-mudullun tkun ta'  $> 50\%$ , m'għandhom isiru l-ebda aġġustamenti fid-doża. Jekk iċ-ċellularità tal-mudullun tkun ta'  $\leq 50\%$ , il-kura għandha tiġi ttardjata u d-doża titnaqqas skont it-tabella li ġejja:

Ċellularità tal-mudullun	Doża fiċ-ċiklu li jmiss, jekk l-irkuprar ma jintlaħaqx fi żmien 14-il jum (%)	
	Irkuprar* $\leq 21$ jum	Irkuprar* $> 21$ jum
15-50%	100%	50%
$< 15\%$	100%	33%

\*Irkuprar = għadd  $\geq$  għadd tan-nadir +  $(0.5 \times [għadd\ fil-linja\ bażi - għadd\ tan-nadir])$

Wara t-tibdil fid-doża, it-tul taċ-ċiklu li jmiss għandu jerga' lura għal 28 jum.

*Popolazzjonijiet speċjali*

*Anzjani*

L-ebda aġġustamenti speċifiċi fid-doża mhuma rakkomandati fl-anzjani. Minhabba li pazjenti anzjani huma aktar mistennija li jkollhom tnaqqis fil-funzjoni renali, jista' jkun utli li jsir monitoraġġ tal-funzjoni renali.

### *Pazjenti b'indeboliment renali*

Azacidine jista' jinghata lil pazjenti b'indeboliment renali minghajr aġġustament tad-doża inizjali (ara sezzjoni 5.2). Jekk isehh tnaqqis inspjegabbli fil-livelli tal-bicarbonate fis-serum għal inqas minn 20 mmol/L, id-doża għandha titnaqqas b'50% fiċ-ċiklu ta' wara. Jekk isehhu żidiet inspjegabbli fil-kreatinina fis-serum jew fil-urea nitrogen fid-demm (BUN) għal  $\geq$  darbtejn iżjed mill-valuri tal-linja bażi u iżjed mil-limitu ta' fuq tan-normal (ULN), iċ-ċiklu li jmiss għandu jiġi ttardjat sakemm il-valuri jerggħu lura għan-normal jew il-linja bażi u d-doża għandha titnaqqas b'50% fiċ-ċiklu tal-kura li jkun imiss (ara sezzjoni 4.4).

### *Pazjenti b'indeboliment epatiku*

Ma saru l-ebda studji formali fuq pazjenti b'indeboliment epatiku (ara sezzjoni 4.4). Pazjenti b'indeboliment sever tal-organu epatiku għandhom ikunu mmonitorjati bl-attenzjoni għal avvenimenti avversi. L-ebda tibdil speċifiku fid-doża tal-bidu mhux rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment epatiku qabel il-bidu tal-kura; tibdil sussegwenti fid-doża għandu jkun ibbażat fuq il-valuri ematoloġiċi tal-laboratorju. Azacidine betapharm hu kontraindikata f'pazjenti b'tumuri epatiċi malinni avvanzati (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Azacidine betapharm fit-tfal minn età 0 sa 17-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. Data disponibbli attwalment hija deskritta fis-sezzjonijiet 4.8, 5.1, u 5.2 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

### Metodu ta' kif għandu jinghata

Azacidine betapharm rikostitwit għandu jkun injettat taht il-ġilda fin-naħa ta' fuq tad-driegħ, koxxa jew addome. Il-postijiet fejn tinghata l-injezzjoni għandhom jinbidlu. Injezzjonijiet godda għandhom jinghataw mill-inqas 2.5 ċm mill-post ta' qabel u qatt f'żoni fejn il-ġilda tkun ratba, imbenġla, hamra, jew iebsa.

Wara r-rikostituzzjoni, is-suspensjoni m'għandhiex tiġi ffiltrata. Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali qabel jinghata, ara sezzjoni 6.6.

## **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Tumuri epatiċi malinni avvanzati (ara sezzjoni 4.4).

Treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

## **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

### Tossicità ematoloġika

Il-kura b'azacidine hi assoċjata ma' anemija, newtopenija u tromboċitopenija, speċjalment matul l-ewwel 2 ċikli (ara sezzjoni 4.8). L-għadd komplet taċ-ċelluli tad-demm għandu jinkiseb skont il-bżonn biex isir monitoraġġ tar-rispons u tat-tossicità, iżda mill-inqas, qabel kull ċiklu ta' kura. Wara l-għoti tad-doża rakkomandata għall-ewwel ċiklu, id-doża għal ċikli sussegwenti għandha titnaqqas jew l-għoti tagħha jiġi ttardjat skont l-għadd tan-nadir u r-rispons ematoloġiku (ara sezzjoni 4.2). Il-pazjenti għandhom jinghataw parir biex jirrapportaw immedjatament episodji ta' deni. Il-pazjenti u t-tobba huma avżati wkoll biex ikunu viġilanti għal sinjali u sintomi ta' ħruġ ta' demm.

### Indeboliment epatiku

Ma saru l-ebda studji formali fuq pazjenti b'indeboliment epatiku. Pazjenti b'tagħbija estensiva tat-tumur minhabba mard metastatiku kienu rrapportati li garrbu koma epatika progressiva u mewt matul il-kura b'azacidine, speċjalment f'pazjenti b'ħal dawn li jkollhom albumina fis-serum fil-linja bażi ta'  $< 30$  g/L. Azacidine hu kontraindikata f'pazjenti b'tumuri epatiċi malinni avvanzati (ara

sezzjoni 4.3).

#### Indeboliment renali

Anormalitajiet renali li jvarjaw minn livelli għolja ta' kreatinina fis-serum sa insuffiċjenza renali u mewt kienu rrapportati f'pazjenti kkurati b'azacitidine mogħti ġol-vina flimkien ma' sustanzi kemoterapewtiċi oħra. Flimkien ma' dan, l-aċidożi tubulari renali, definita bħala tnaqqis fil-livell tal-bicarbonate fis-serum għal < 20 mmol/L flimkien ma' awrina alkalina u ipokalemija (potassium fis-serum < 3 mmol/L) żviluppaw f'5 pazjenti b'lewkimja majeloġena kronika (CML) ikkurati b'azacitidine u etoposide. Jekk isehh tnaqqis inspjegabbli fil-livelli tal-bicarbonate fis-serum (< 20 mmol/L) jew židiet tal-kreatinina fis-serum jew BUN, id-doża għandha titnaqqas jew l-għoti jiġi ttardjat (ara sezzjoni 4.2).

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jirrapportaw oliguriya u anuriya lill-fornitur tal-kura tas-saħħa immedjatament.

Għalkemm ma ġew innutati l-ebda differenzi klinikament rilevanti fil-frekwenza ta' avvenimenti avversi bejn individwi b'funzjoni renali normali meta mqabbla ma' daww b'indeboliment renali, pazjenti b'indeboliment renali għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib għat-tossiċità minħabba li azacitidine u/jew il-metaboliti tiegħu jitnehhew primarjament mill-kliewi (ara sezzjoni 4.2).

#### Testijiet tal-laboratorju

Testijiet tal-funzjoni tal-fwied, kreatinina fis-serum u bicarbonate fis-serum għandhom jiġu stabbiliti qabel il-bidu tat-terapija u qabel kull ċiklu ta' kura. L-għadd komplet taċ-ċelluli tad-demm għandu jinkiseb qabel il-bidu tat-terapija u skont il-bżonn biex isir monitoraġġ tar-rispons u tat-tossiċità, iżda mill-inqas, qabel kull ċiklu ta' kura, ara wkoll sezzjoni 4.8.

#### Mard kardijaku u pulmonari

Pazjenti bi storja ta' insuffiċjenza kongestiva severa tal-qalb, mard tal-qalb li jkun klinikament instabbli jew mard pulmonari kienu esklużi mill-istudji ta' registrazzjoni ta' importanza kbira (AZA PH GL 2003 CL 001 u AZA-AML-001) u għalhekk is-sigurtà u l-effikaċja ta' azacitidine f'dawn il-pazjenti ma kinux stabbiliti. Dejta riċenti minn studju kliniku f'pazjenti bi storja medika magħrufa ta' mard kardjovaskulari jew pulmonari wriet żieda sinifikanti fl-inċidenza ta' avvenimenti kardijaċi b'azacitidine (ara sezzjoni 4.8). Għalhekk hu rakkomandat li wiehed juża kawtela meta tingħata riċetta għal azacitidine lil dawn il-pazjenti. Evalwazzjoni kardjopulmonari qabel u matul il-kura għandha tiġi kkunsidrata.

#### Faxxite nekrotizzanti

Faxxite nekrotizzanti, li tinkludi każijiet fatali, ġiet irrappurtata f'pazjenti kkurati b'azacitidine. It-terapija b'azacitidine għandha titwaqqaf f'pazjenti li jiżviluppaw faxxite nekrotizzanti, u kura adattata għandha tinbeda fil-pront.

#### Sindromu tal-lisi tat-tumur

Il-pazjenti li huma f'riskju tas-sindromu tal-lisi tat-tumur huma daww b' tumor kbir jew estensiv qabel il-kura. Dawn il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib u għandhom jittiehdu prekawzjonijiet xierqa.

### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Ibbażat fuq dejta *in vitro*, ma jidherx li l-metaboliżmu ta' azacitidine hu medjat mill-isoenzimi ta' ċitokrom P450 (CYPs), UDP-glucuronosyltransferases (UGTs), sulfotransferases (SULTs), u glutathione transferases (GSTs); l-interazzjonijiet relatati ma' dawn l-enzimi li jimmetabolizzaw *in vivo* huma għalhekk ikkunsidrati li mhumiex mistennija.

Effetti inibitorji jew induttivi ta' azacitidine fuq l-enzimi ta' ċitokrom P450 li huma klinikament sinifikanti mhumiex mistennija (ara sezzjoni 5.2).

Ma saru l-ebda studji kliniċi formali dwar l-interazzjoni tal-mediċina b'azacitidine.

## 4.6 Fertilità, tqala u treddigh

### Nisa li jistgħu jorhorgu tqal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Nisa li jistgħu jorhorgu tqal u rġiel għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt u sa 3 xhur wara t-trattament.

### Tqala

M'hemmx dejta biżżejjed dwar l-użu ta' azacitidine waqt it-tqala. Studji fuq il-ġrieden urew ħsara fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Mhux magħruf ir-riskju potenzjali fuq il-bniedem. Ibbażat fuq riżultati minn studji fuq l-annimali u l-mekkanizmu tiegħu tal-azzjoni, azacitidine m'għandux jintuża waqt it-tqala, speċjalment matul l-ewwel trimestru, ħlief jekk ma jkunx meħtieġ b'mod ċar. Il-vantaġġi tal-kura għandhom jintiżnu kontra r-riskju possibbli lill-fetu f'kull każ individwali.

### Treddigh

Mhux magħruf jekk azacitidine jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Minhabba l-potenzjal ta' reazzjonijiet avversi serji fit-tarbija li tkun qed terda', it-treddigh hu kontraindikata matul it-terapija b'azacitidine.

### Fertilità

M'hemm l-ebda dejta umana fuq l-effett ta' azacitidine fuq il-fertilità. Fl-annimali, reazzjonijiet avversi bl-użu ta' azacitidine fuq il-fertilità fl-irġiel kienu dokumentati (ara sezzjoni 5.3). L-irġiel għandhom jingħataw parir biex ma jkollhomx tfal waqt li jkunu qed jirċievu l-kura u li għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva matul u sa 3 xhur wara l-kura. Qabel il-bidu tal-kura, il-pazjenti rġiel għandhom jiġu avżati biex jieħdu parir dwar il-ħażna tal-isperma.

## 4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Azacitidine għandu effett żgħir jew effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. L-għeja għet irrappurtata bl-użu ta' azacitidine. Għalhekk, il-kawtela hi rakkomandata meta wiehed issuq jew iħaddem il-magni.

## 4.8 Effetti mhux mixtieqa

### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

#### *Popolazzjoni adulta b'MDS, CMML u AML (20-30% blasts tal-mudullun)*

Popolazzjoni adulta b'MDS, CMML u AML (20-30% blasts tal-mudullun) Reazzjonijiet avversi li huma kkunsidrati li huma possibbilment jew probabbilment relatati mal-ġhoti ta' Azacitidine betapharm seħħew f'97% tal-pazjenti.

L-iktar reazzjonijiet avversi serji komuni osservati mill-istudju ta' importanza kbira (AZA PH GL 2003 CL 001) kienu jinkludu newtopenija bid-deni (8.0%) u anemija (2.3%), li kienu rrapportati wkoll fl-istudji ta' appoġġ (CALGB 9221 u CALGB 8921). Reazzjonijiet avversi serji oħrajn minn dawn it-3 studji kienu jinkludu infezzjonijiet bħal sepsis newtopenika (0.8%) u pnevmonja (2.5%) (xi wħud b'riżultat fatali), tromboċitopenija (3.5%), reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (0.25 %) u avvenimenti emorraġiċi (eż. emorraġija ċerebrali [0.5%], emorraġija gastrointestinali [0.8%] u emorraġija intrakranjali [0.5%]).

L-iktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod komuni bil-kura ta' azacitidine kienu reazzjonijiet ematoloġiċi (71.4%) li jinkludu tromboċitopenija, newtopenija u lewkopenija (normalment Grad 3-4), avvenimenti gastrointestinali (60.6%) li jinkludu dardir, rimettar (normalment Grad 1-2) jew reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (77.1%; normalment Grad 1-2).

#### *Popolazzjoni adulta li jkollha 65 sena jew aktar b'AML bi > 30% ta' blasts tal-mudullun*

L-iktar reazzjonijiet avversi serji komuni ( $\geq 10\%$ ) osservati minn AZA-AML-001 fil-parti tal-istudju dwar il-kura b'azacitidine kienu jinkludu newtopenija bid-deni (25.0%), pnevmonja (20.3%), u deni

(10.6%). Reazzjonijiet avversi serji oħrajn irrappurtati b' mod inqas frekwenti fil-parti tal-istudju dwar il-kura b' azacitidine kienu jinkludu sepsis (5.1%), anemija (4.2%), sepsis newtrogenika (3.0%), infezzjoni fl-apparat urinarju (3.0%), tromboċitopenija (2.5%), newtrogenija (2.1%), ċellulite (2.1%), sturdament (2.1%) u dispnea (2.1%).

L-iktar reazzjonijiet avversi rrappurtati b' mod komuni ( $\geq 30\%$ ) bil-kura b' azacitidine kienu avvenimenti gastrointestinali, li jinkludu stitikezza (41.9%), dardir (39.8%), u dijarea (36.9%; normalment Grad 1-2), disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata li jinkludu deni (37.7%; normalment Grad 1-2) u avvenimenti ematoloġiċi, li jinkludu newtrogenija bid-deni (32.2%) u newtrogenija (30.1%; normalment Grad 3-4).

#### Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Tabella 1 t'hawn taht fiha reazzjonijiet assoċjati mal-kura b' azacitidine miksuba minn studji kliniċi ewlenin f' pazjenti b' MDS u AML u sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq.

Il-frekwenzi huma definiti kif ġej: komuni hafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ), rari hafna ( $< 1/10,000$ ), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F' kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skont is-serjeta tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel. Ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati fit-tabella t'hawn taht skont l-ogħla frekwenza osservata fi kwalunkwe wiehed mill-istudji kliniċi ewlenin.

**Tabella 1: Reazzjonijiet avversi rrappurtati f' pazjenti b' MDS jew AML ikkurati b' azacitidine (studji kliniċi u wara t-tqeghid fis-suq)**

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Mhux Magħruf
<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>	pnewmonja* (tinkludi pnewmonja batterjali, virali u fungali), nażofaringite	sepsis* (tinkludi sepsis batterjali, virali u fungali), sepsis newtrogenika*, infezzjoni fl-apparat respiratorju (tinkludi infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq u bronkite), infezzjoni fl-apparat tal-awrina, ċellulite, divertikulite, infezzjoni fungali orali, sinusite, faringite, rinite, <i>herpes simplex</i> , infezzjoni tal-ġilda			faxxite nekrotizzanti *
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>	newtrogenija bid-deni*, newtrogenija, lewkopenja, tromboċitopenja, anemija	panċitopenja*, insuffiċjenza tal-mudullun			

<b>Sistema tal-Klassifika tal-Organi</b>	<b>Komuni hafna</b>	<b>Komuni</b>	<b>Mhux Komuni</b>	<b>Rari</b>	<b>Mhux Maghruf</b>
<b>Disturbi fis-sistema immuni</b>			reazzjonijiet minħabba sensitività eċċessiva		
<b>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</b>	anoreksja, nuqqas ta' aptit, ipokalemja	deidratazzjoni		sindromu tumour lysis	
<b>Disturbi psikjatriċi</b>	nuqqas ta' rquad	stat ta' konfużjoni, ansjetà			
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>	sturdament, uġiġħ ta' ras	emorraġija intrakranjali*, sinkope, ngħas, letarġija			
<b>Disturbi fl-ġhajnejn</b>		emorraġija fl-ġhajnejn, emorraġija tal-konguntiva			
<b>Disturbi fil-qalb</b>		effużjoni perikardijaka	perikardite		
<b>Disturbi vaskulari</b>		pressjoni baxxa*, pressjoni għolja, pressjoni baxxa ortostatika, ematoma			
<b>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</b>	qtuġħ ta' nifs, epistassi	effużjoni plewrali, qtuġħ ta' nifs minħabba l-istrapazz, uġiġħ faringolarinġeali		mard interstizjali tal-pulmun	
<b>Disturbi gastro-intestinali</b>	dijarea, rimettar, stitikezza, nawseja, uġiġħ addominali (jinkludi wġiġħ addominali fil-parti ta' fuq u skonfort addominali)	emorraġija gastro-intestinali* (jinkludi emorraġija tal-ħalq), emorraġija tal-murliti, stomatite, ħruġ ta' demm tal-ħanek, dispepsja			
<b>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</b>			insuffiċjenza tal-fwied*, koma epatika progressiva		
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b>	tbengil, ħakk (jinkludi ħakk generalizzat), raxx, ekimozi	purpura, alopeċja, urtikarja, eritema, raxx makulari	dermatosi newtrofilika akuta biddeni, pyoderma gangrenosum		
<b>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi</b>	artralġja, uġiġħ fl-muskolu-skeletrali (jinkludi wġiġħ fid-dahar, fl-ġhadam u fl-estremitàjiet)	spażmi fil-muskoli, majalġja			



Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Mhux Maghruf
<b>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</b>		insuffiċjenza tal-kliewi*, ematurja, livell għoli ta' kreatinina fis-serum	acidoži tubulari tal-kliewi		
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</b>	deni*, gheja kbira, astenja uġiġh fis-sider, eritema fis-sit tal-injezzjoni, uġiġh fis-sit tal-injezzjoni, reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni (mhux speċifikata)	tbengil, ematoma, ebusija, raxx, hakk, infjammazzjoni, tibdil fil-kulur, formazzjoni ta' għoqod u emorraġija (fis-sit tal-injezzjoni), telqa, tertir ta' bard, emorraġija fis-sit tal-kateter		nekrozi fis-sit tal-injezzjoni (fis-sit tal-injezzjoni)	
<b>Investigazzjonijiet</b>	tnaqis fil-piż				

\*= każijiet fatali rari ġew irrappurtati

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

#### *Reazzjonijiet ematoloġiċi avversi*

L-iktar reazzjonijiet ematoloġiċi avversi li kienu rrapportati ( $\geq 10\%$ ) b'mod komuni assoċjati mal-kura b'azacitidine jinkludu anemija, tromboċitopenja, newtrogenija bid-deni u lewkopenja, u kienu normalment ta' Grad 3 jew 4. Hemm riskju ikbar li dawn l-avvenimenti jseħħu matul l-ewwel 2 ċikli, u wara jseħħu b'inqas frekwenza f'pazjenti u b'restorazzjoni tal-funzjoni ematoloġika. Il-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet avversi ematoloġiċi kienu mmanigġjati bil-monitoraġġ ta' rutina tal-għadd komplet taċ-ċelluli tad-demmu u billi l-għoti ta' azacitidine jiġi ttardjat fiċ-ċiklu li jmiss, antibijotiċi profilattiċi u/jew sapport tal-fattur tat-*tkabbir* (eż. G-CSF) għan-newtrogenija u trasfuzjonijiet għall-anemija jew tromboċitopenja kif meħtieġ.

#### *Infezzjonijiet*

Il-majelosoppressjoni tista' twassal għan-newtrogenija u għal zieda fir-riskju ta' infezzjoni. Reazzjonijiet avversi serji bħal sepsis, li tinkludi sepsis newtrogenika, u pneumonja kienu rrapportati f'pazjenti li kienu qed jirċievu azacitidine, x'uħud b'riżultat fatali. L-infezzjonijiet jistgħu jiġu mmanigġjati bl-użu ta' mediċini kontra l-infezzjoni flimkien mas-sapport tal-fattur tat-*tkabbir* (eż. G-CSF) għan-newtrogenija.

#### *Ħruġ ta' demm*

Il-ħruġ ta' demm jista' jseħħ f'pazjenti li jkun qad jirċievu azacitidine. Reazzjonijiet avversi serji bħal emorraġija gastro-intestinali u emorraġija intrakranjali kienu rrapportati. Il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati għall-sinjali u sintomi ta' ħruġ ta' demm, speċjalment dawk bi tromboċitopenja li kienet teżisti minn qabel jew li tkun marbuta mal-kura.

#### *Sensittività eċċessiva*

Reazzjonijiet serji ta' sensittività eċċessiva kienu rrapportati f'pazjenti li kienu qed jirċievu azacitidine. Fil-każ ta' reazzjoni qisha anafilattika, il-kura b'azacitidine għandha titwaqqaf immedjatament u kura sintomatika adatta għandha tinbeda.

#### *Reazzjonijiet avversi tat-tessut tal-ġilda u ta' taħt il-ġilda*

Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi tal-ġilda u ta' taħt il-ġilda kienu assoċjati mas-sit tal-injezzjoni. L-ebda waħda minn dawn ir-reazzjonijiet avversi ma wasslet għat-twaqqif ta' azacitidine, jew għat-tnaqis tad-doża ta' azacitidine fl-istudji ta' importanza kbira. Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi seħħew matul l-ewwel 2 ċikli ta' trattament u kellhom tendenza li jonqsu f'ċikli sussegwenti.

Reazzjonijiet avversi ta' taht il-gilda bhall raxx/infjammazzjoni/hakk fis-sit tal-injezzjoni, raxx, eritema u lezzjonijiet tal-gilda jistghu jkunu jehtiegu mmaniġġjar bi prodotti mediċinali fl-istess hin, bhall antistamini, kortikosteroidi u prodotti mediċinali anti-infjammatorji mhux steroidi (NSAIDs). Trid issir distinzjoni bejn dawn ir-reazzjonijiet tal-gilda u infezzjonijiet tat-tessut artab, li xi kultant isehhu fis-sit tal-injezzjoni. Infezzjonijiet tat-tessut artab, li jinkludu ċellulite u faxxite nekrotizzanti li f'kazijiet rari jwasslu għall-mewt, ġew irrappurtati b'azacitidine fi sfond ta' wara t-tqeghid fis-suq. Għal immaniġġjar kliniku ta' reazzjonijiet avversi infettivi, ara sezzjoni 4.8 Infezzjonijiet.

#### *Reazzjonijiet avversi gastro-intestinali*

Ir-reazzjonijiet avversi gastro-intestinali li kienu rrappurtati bl-iktar mod komuni assoċjati mal-kura b'azacitidine kienu jinkludu stitikezza, dijarea, nawseja u rimettar. Dawn ir-reazzjonijiet avversi kienu mmaniġġjati b'mod sintomatiku b'mediċini kontra n-nawseja u rimettar, mediċini kontra d-dijarea u lassattivi u/jew mediċini li jrattbu l-ippurgar għall-istitikezza.

#### *Reazzjonijiet avversi fil-kliwi*

Anormalitajiet fil-kliwi, li jvarjaw minn livelli għolja ta' kreatinina fis-serum u ematurja sa aċidożi tubulari tal-kliwi, insuffiċjenza tal-kliwi u mewt kienu rrappurtati f'pazjenti kkurati b'azacitidine (ara sezzjoni 4.4).

#### *Reazzjonijiet avversi fil-fwied*

Pazjenti b'ammont estensiv ta' tumor minhabba mard metastatiku kienu rrappurtati li jgarrbu insuffiċjenza tal-fwied, koma epatika progressiva u mewt matul il-kura b'azacitidine (ara sezzjoni 4.4).

#### *Avvenimenti kardijaċi*

Dejta minn studju kliniku li kienet tippermetti r-registrazzjoni ta' pazjenti bi storja medika magħrufa ta' mard kardjovaskulari jew pulmonari wriet zieda fl-avvenimenti kardijaċi f'pazjenti b'AML li tkun għadha kif ġiet iddijanostikata, ikkurati b'azacitidine (ara sezzjoni 4.4).

#### *Elderly population*

Hemm informazzjoni limitata disponibbli dwar is-sigurtà b'azacitidine f'pazjenti li għandhom  $\geq 85$  sena (b'14-il [5.9%] pazjent li kellhom  $\geq 85$  sena trattati fl-iStudju AZA-AML-001).

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Fi Studju AZA-JMML-001, 28 pazjent pedjatriku (età ta' xahar sa inqas minn 18-il sena) kienu trattati b'Azacitidine betapharm għal MDS (n = 10) jew lewkimja majelomonocitika tal-minorenni (JMML, juvenile myelomonocytic leukaemia) (n = 18) (ara sezzjoni 5.1).

It-28 pazjent kollha esperjenzaw mill-inqas avveniment avvers wiehed u 17 (60.7%) esperjenzaw mill-inqas avveniment wiehed marbut mat-trattament. L-aktar avvenimenti avversi rrappurtati b'mod komuni fil-popolazzjoni pedjatrika globali kienu deni, avvenimenti ematoloġiċi inkluż anemija, tromboċitopenija u newtrogenija bid-deni, u avvenimenti gastrointestinali inkluż stitikezza u dardir.

Tliet (3) individwi esperjenzaw avveniment li sehħ bit-trattament u li wassal għat-twaqqif tal-mediċina (deni, progressjoni tal-marda u wġiġh addominali).

Fl-iStudju AZA-AML-004, 7 pazjenti pedjatriċi (b'età minn sentejn sa 12-il sena) kienu trattati b'Azacitidine betapharm għal AML f'rikaduta molekulari wara l-ewwel remissjoni sħiħa [CR1] (ara sezzjoni 5.1).

Is-7 pazjenti kollha esperjenzaw mill-inqas avveniment avvers 1 marbut mat-trattament. L-aktar avvenimenti avversi rrappurtati b'mod komuni kienu newtrogenija, dardir, lewkopenija, tromboċitopenija, dijarea u zieda fl-alanine aminotransferase (ALT). Żewġ pazjenti esperjenzaw avveniment li sehħ bit-trattament u li wassal għall-interruzzjoni tad-doża (newtrogenija bid-deni, newtrogenija).

Ma ġew identifikati l-ebda sinjali ta' sigurtà godda fin-numru limitat ta' pazjenti pedjatriċi trattati b'Azacitidine betapharm matul il-perjodu li fih sar l-iStudju kliniku. Il-profil ta' sigurtà globali kien

konsistenti ma' dak tal-popolazzjoni adulta.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#).

#### **4.9 Doża eċċessiva**

Każ wieħed ta' doża eċċessiva b'azacitidine kien rappurtat matul l-istudji kliniċi. Pazjent wieħed kellu d-dijarea, nawseja, u rimettar wara li rċieva doża waħda ġol-vina ta' madwar 290 mg/m<sup>2</sup>, kwazi 4 darbiet tad-doża tal-bidu rakkomandata.

Fil-każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jkun mmonitorjat b'għadd adattat taċ-ċelluli tad-demmu u għandu jirċievi kura ta' appoġġ, kif meħtieġ. M'hemm l-ebda antidot speċifiku magħruf għal doża eċċessiva b'azacitidine.

### **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

#### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, analogi ta' pyrimidine; Kodiċi ATC: L01BC07

#### Mekkanizmu ta' azzjoni

Hu maħsub li azacitidine jeżerċita l-effetti antineoplastiċi tiegħu permezz ta' mekkanizmi multipli li jinkludu ċitotossicità fuq ċelluli ematopojetici anormali fil-mudullun u *hypomethylation* tad-DNA. L-effetti ċitotossici ta' azacitidine jistgħu jirriżultaw minn mekkanizmi multipli, li jinkludu l-inibizzjoni tad-DNA, RNA u s-sintesi tal-proteina, l-inkorporazzjoni fl-RNA u DNA, u l-attivazzjoni tal-passaġġi tal-ħsara tad-DNA. Iċ-ċelluli li ma jipproliferawx huma relattivament insensittivi għal azacitidine. L-inkorporazzjoni ta' azacitidine fid-DNA tirriżulta fl-inattivazzjoni ta' DNA methyltransferases, li twassal għal *hypomethylation* tad-DNA. Il-*hypomethylation* tad-DNA ta' ġeni li kienu *methylated* b'mod anormali, involuti fir-regolazzjoni taċ-ċiklu taċ-ċelluli normali, fid-differenzazzjoni u fil-passaġġi tal-mewt, tista' tirriżulta fl-espressjoni mill-ġdid tal-ġeni u fir-restorazzjoni tal-funzjonijiet li jrażżnu l-kanċer liċ-ċelluli tal-kanċer. L-importanza relattiva tal-*hypomethylation* tad-DNA kontra ċ-ċitotossicità jew attivitajiet oħrajn ta' azacitidine għar-riżultati kliniċi ma kinitx stabbilita.

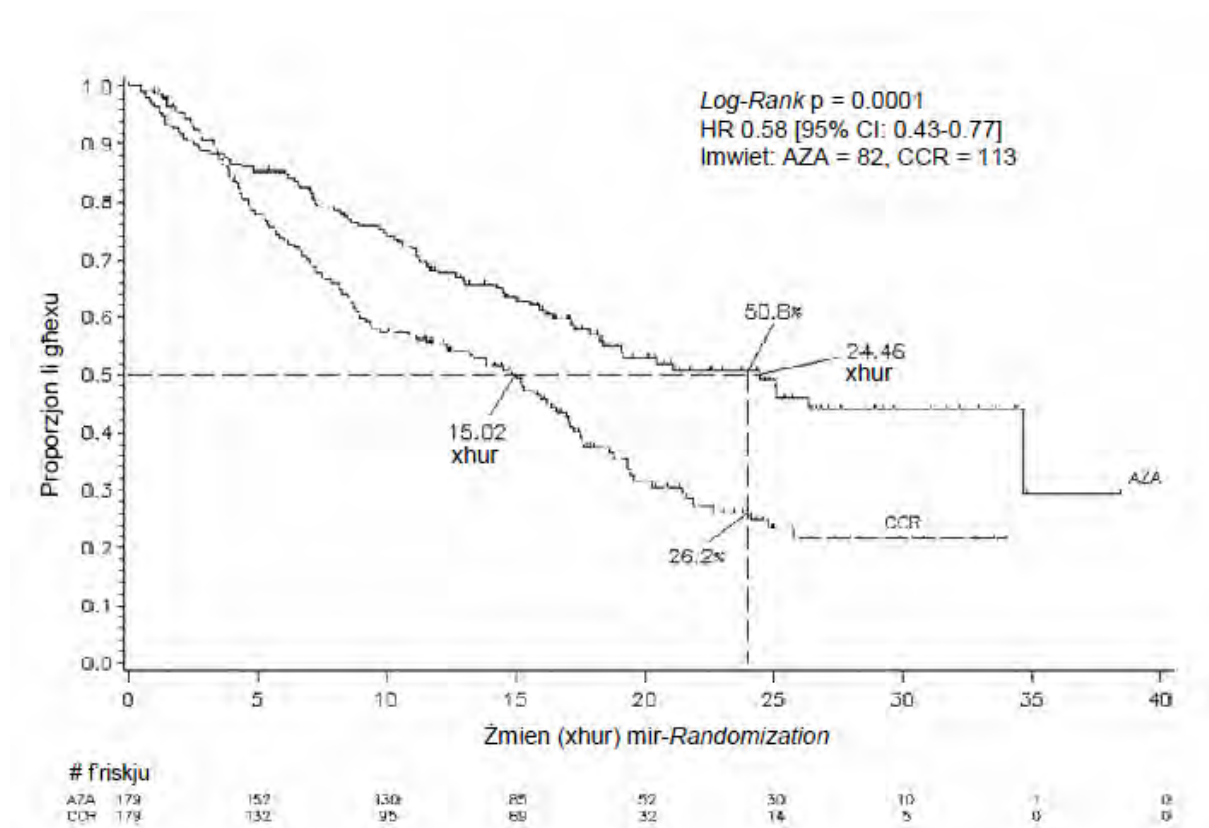
#### Effikaċja klinika u sigurtà

##### *Popolazzjoni adulta (MDS, CMML u AML [20-30% blasts tal-mudullun])*

L-effikaċja u s-sigurtà ta' azacitidine kienu studjati fi studju internazzjonali komparattiv, multicentriku, ikkontrollat, *open-label*, *randomised*, *parallel-group*, ta' Fażi 3 (AZA PH GL 2003 CL 001) f'pazjenti adulti b': MDS intermedja-2 u ta' riskju għoli skont l-*International Prognostic Scoring System* (IPSS), anemija refrettarja bi *blasts* eċċessivi (RAEB), anemija refrettarja bi *blasts* eċċessivi li qed jinbidlu (RAEB-T) u lewkimja majelomonocitika kronika modifikata (mCMML) skont is-sistema tal-klassifikazzjoni *French American British* (FAB). Pazjenti b'RAEB-T (21-30% *blasts*) issa huma kkunsidrati li huma pazjenti b'AML taħt is-sistema kurrenti tal-klassifikazzjoni tal-WHO. Azacitidine flimkien mal-aħjar kura ta' appoġġ (BSC) (n = 179) kien imqabbel ma' korsijiet ta' kura konvenzjonali (CCR). CCR kienet tikkonsisti f'BSC waħidha (n = 105), cytarabine f'doża baxxa flimkien ma' BSC (n = 49) jew kimoterapija tal-induzzjoni standard flimkien ma' BSC (n = 25). Il-pazjenti ntgħażlu minn qabel mit-tabib tagħhom għal 1 mit-3 CCR qabel ir-*randomisation*. Il-pazjenti rċievew dan il-kors magħżul minn qabel jekk ma kinux *randomised* għal azacitidine. Bħala parti mill-kriterja tal-inklużjoni, il-pazjenti kienu jeħtieġu li jkollhom stat tal-prestazzjoni *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) ta' 0-2. Pazjenti b'MDS sekondarja kienu esklużi mill-istudju. Il-punt aħħari primarju tal-istudju kienet is-sopravivenza totali. Azacitidine ngħata taħt il-ġilda f'doża ta'

75 mg/m<sup>2</sup> kuljum għal 7 ijiem, segwit minn perjodu ta' serħan ta' 21 jum (ċiklu tal-kura ta' 28 jum) għall-medjan ta' 9 ċikli (medda = 1-39) u medja ta' 10.2 ċikli. Fi hdan il-popolazzjoni b'Intenzjoni li Jigu Kkurati (ITT), l-età medjana kienet ta' 69 sena (medda 38 sa 88 sena).

Fl-analiżi ITT ta' 358 pazjent (179 azacitidine u 179 CCR), il-kura b'azacitidine kienet assoċjata ma' medjan ta' sopravivenza ta' 24.46 xahar kontra 15.02 xahar għall-dawk li kienu qed jirċievu l-kura CCR, differenza ta' 9.4 xhur, b'valur p stratifikat *log-rank* ta' 0.0001. Il-proporzjon tal-periklu (HR, hazard ratio) għall-effett tal-kura kien ta' 0.58 (95% CI: 0.43; 0.77). Ir-rati tas-sopravivenza fuq medda ta' sentejn kienu 50.8% f'pazjenti li kienu qed jirċievu azacitidine kontra 26.2% f'pazjenti li kienu qed jirċievu CCR (p < 0.0001).



KEY: AZA = azacitidine; CCR = (conventional care regimens) korsijiet ta' kura konvenzjonali; CI = (confidence interval) intervall tal-kunfidenza; HR = (hazard ratio) proporzjon tal-periklu

Il-benefiċċji tas-sopravivenza ta' azacitidine kienu konsistenti irrISPETTIVAMENT mill-għażla tal-kura CCR (BSC waħidha, doża baxxa ta' cytarabine flimkien ma' BSC jew kimoterapija tal-induzzjoni standard flimkien ma' BSC) użati fil-parti tal-kontroll tal-istudju.

Meta s-sotto-gruppi ċitogeniċi IPSS kienu analizzati, sejbiet simili fir-rigward ta' medjan tas-sopravivenza totali kienu osservati fil-gruppi kollha (ċitogeniċi tajbin, intermedji, batuti, li jinkludu monosomija 7).

Meta saret analiżi tas-sotto-gruppi tal-età, zieda fil-medjan tas-sopravivenza totali kienet osservata għall-gruppi kollha (< 65 sena, ≥ 65 sena u ≥ 75 sena).

Il-kura b'azacitidine kienet assoċjata ma' żmien medjan sal-mewt jew trasformazzjoni għal AML ta' 13.0-il xahar kontra 7.6 xhur għal dawk li kienu qed jirċievu kura CCR, titjib ta' 5.4 xhur b'valur p stratifikat *log-rank* ta' 0.0025.

Il-kura b'azacitidine kienet wkoll assoċjata ma' tnaqqis fiċ-ċitopenji, u s-sintomi relatati tagħhom. Il-kura b'azacitidine wasslet għal tnaqqis fil-ħtieġa ta' trasfuzjonijiet ta' ċelluli tad-demem ħomor (RBC) u plejtlits. Mill-pazjenti fil-grupp ta' azacitidine li kienu dipendenti fuq it-trasfuzjonijiet tar-RBC fil-

linja baži, 45.0% minn dawn il-pazjenti saru indipendenti mit-trasfużjonijiet tar-RBC matul il-perjodu tal-kura meta mqabbla ma' 11.4% tal-pazjenti fil-gruppi tas-CCR kombinati (differenza statistikament sinifikanti ( $p < 0.0001$ ) ta' 33.6% (95% CI: 22.4; 44.6)). F'pazjenti li kienu dipendenti fuq it-trasfużjonijiet tar-RBC fil-linja baži u saru indipendenti, it-tul medjan tal-indipendenza mit-trasfużjonijiet tar-RBC kien ta' 13-il xahar fil-grupp ta' azacitidine.

Ir-rispons kien evalwat mill-investigatur jew mill-Kumitat Indipendenti tal-Evalwazzjoni (IRC). Ir-rispons totali (tnaqqs sħiħ tal-mard [CR] + tnaqqis parzjali tal-mard [PR]) kif stabbilit mill-investigatur kien ta' 29% fil-grupp ta' azacitidine u 12% fil-grupp kombinat tas-CCR ( $p = 0.0001$ ). Ir-rispons totali (CR + PR) kif stabbilit mill-IRC fl-istudju AZA PH GL 2003 CL 001 kien ta' 7% (12/179) fil-grupp ta' azacitidine meta mqabbel ma' 1% (2/179) fil-grupp kombinat tas-CCR ( $p = 0.0113$ ). Id-differenzi bejn l-evalwazzjonijiet tar-rispons tal-IRC u l-investigatur kienu konsegwenza tal-kriterja tal-*International Working Group* (IWG) li kienet teħtieġ titjib fl-għadd periferali taċ-ċelluli tad-demem u l-manteniment ta' dan it-titjib għal minimu ta' 56 jum. Intwera wkoll benefiċċju tas-sopravivenza f'pazjenti li ma kinux laħqu rispons sħiħ/parzjali wara l-kura b'azacitidine. Titjib ematoloġiku (maġġuri jew minuri) kif stabbilit mill-IRC intlaħaq f'49% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu azacitidine meta mqabbla ma' 29% tal-pazjenti kkurati b'CCR kombinat ( $p < 0.0001$ ).

F'pazjenti b'anormalità ċitogenika wahda jew aktar fil-linja baži, il-perċentwali ta' pazjenti b'rispons ċitogeniku maġġuri kien simili fil-gruppi kkurati b'azacitidine u b'CCR kombinat. Ir-rispons ċitogeniku minuri kien oghla b'mod statistikament sinifikanti ( $p = 0.0015$ ) fil-grupp ta' azacitidine (34%) meta mqabbel mal-grupp ikkurat b'CCR kombinat (10%).

#### *Popolazzjoni adulta li jkollha 65 sena jew aktar b'AML bi > 30% ta' blasts tal-mudullun*

Ir-riżultati ppreżentati hawn taħt jirrappreżentaw il-popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi kkurata, studjata fi studju AZA-AML-001 (ara sezzjoni 4.1 għall-indikazzjoni approvata).

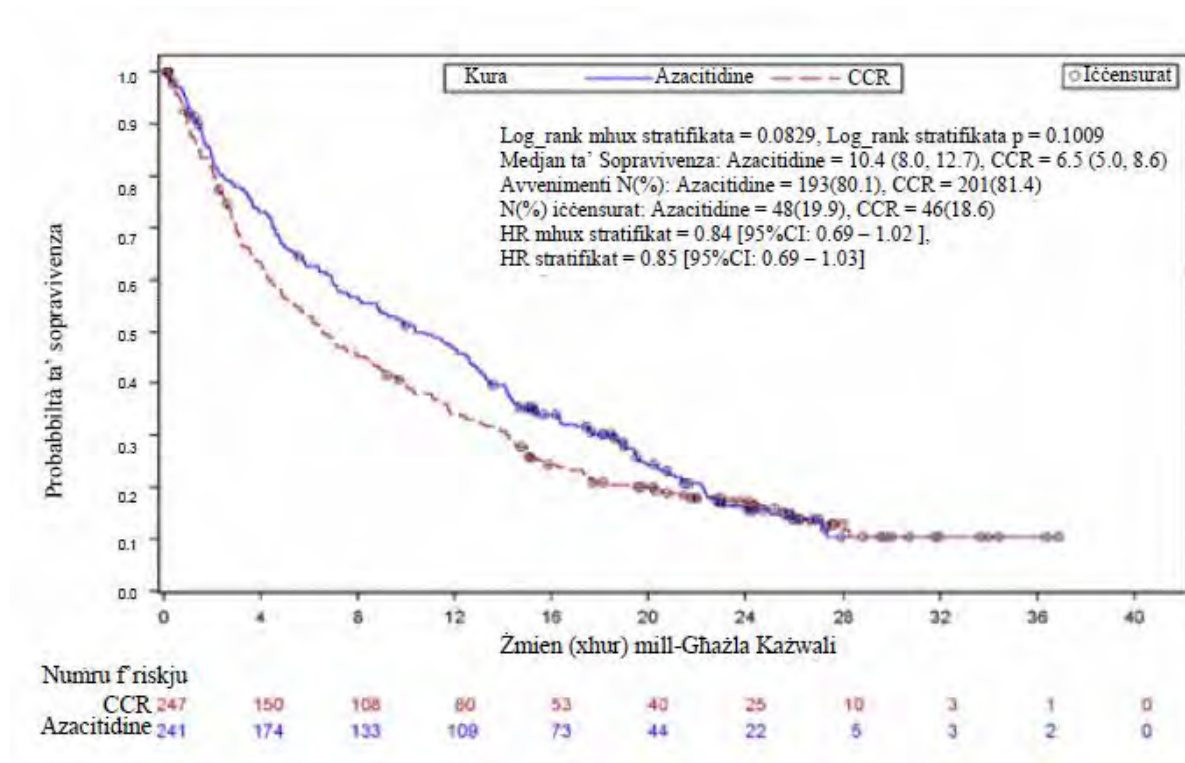
L-effikaċja u s-sigurtà ta' azacitidine ġew studjati fi studju ta' Fazi 3, internazzjonali, multiċentriku, ikkontrollat, open-label, ta' grupp parallel, li twettaq f'pazjenti li kellhom 65 sena jew aktar, b'AML ma għadhom kif ġew dijanjostikati de novo jew AML ddijanjostikata għall-ewwel *de novo* jew sekondarja bi > 30% blasts tal-mudullun skont il-klassifikazzjoni tal-WHO, li ma kinux eliġibbli għal HSCT. Azacitidine flimkien ma' BSC ( $n = 241$ ) ġie pparagunat ma' CCR. CCR kienet tikkonsisti f'BSC wahidha ( $n = 45$ ), cytarabine f'doża baxxa flimkien ma' BSC ( $n = 158$ ) jew kimoterapija intensiva standard ma' cytarabine u anthracycline flimkien ma' BSC ( $n = 44$ ). Il-pazjenti ntgħażlu minn qabel mit-tabib tagħhom għal 1 mit-3 CCRs qabel l-għażla b'mod każwali. Il-pazjenti rċievu l-kors magħżul minn qabel jekk ma kinux intgħażlu b'mod każwali għal azacitidine. Bħala parti mill-kriterji ta' inkluzjoni, il-pazjenti kienu meħtieġa li jkollhom stat ta' prestazzjoni ECOG ta' 0 sa 2 u anormalitajiet ċitogenetiċi intermedji jew ta' riskju baxx. Il-punt aħhari primarju tal-istudju kienet is-sopravivenza globali.

Azacitidine nġhata f'doża SC ta' 75 mg/m<sup>2</sup>/jum għal 7 ijiem, segwit minn perjodu ta' mistrieħ ta' 21 jum (ċiklu ta' kura ta' 28 jum), għal medjan ta' 6 ċikli (medda: 1 sa 28), pazjenti fuq BSC biss għal medjan ta' 3 ċikli (medda: 1 sa 20), pazjenti fuq cytarabine ta' doża baxxa għal medjan ta' 4 ċikli (medda 1 sa 25) u pazjenti fuq kimoterapija intensiva standard għal medjan ta' 2 ċikli (medda: 1 sa 3, ċiklu ta' induzzjoni flimkien ma' 1 jew 2 ċikli ta' konsolidazzjoni).

Il-parametri individwali fil-linja baži kienu komparabbli bejn il-gruppi ta' azacitidine u CCR. L-età medjana tal-individwi kienet ta' 75.0 sena (medda: 64 sa 91 sena), 75.2% kienu Kawkasi u 59.0% kienu rġiel. Fil-linja baži, 60.7% ġew ikklassifikati bħala AML mhux speċifikata mod ieħor, 32.4% b'AML b'tidil relatat ma' majelodisplasija, 4.1 % b'neoplażmi majelojdi relatati mat-terapija, u 2.9% b'AML b'anormalitajiet ġenetiċi rikorrenti skont il-klassifikazzjoni tal-WHO.

Fl-analiżi ITT ta' 488 pazjent (241 azacitidine u 247 CCR), il-kura b'azacitidine kienet assoċjata ma' medjan ta' sopravivenza ta' 10.4 xahar kontra 6.5 xhur għal dawk li kienu qed jirċievu l-kura CCR, differenza ta' 3.8 xhur, b'valur  $p$  log-rank stratifikat ta' 0.1009 (two-sided). Il-proporzjon ta' periklu għall-effett tal-kura kien ta' 0.85 (95% CI= 0.69, 1.03). Ir-rati ta' sopravivenza wara sena kienu 46.5%

f'pazjenti li kienu qed jirċievu azacitidine kontra 34.3% f'pazjenti li kienu qed jirċievu CCR.



Il-mudell ta' Cox PH agġustat għal fatturi pronjostiċi fil-linja bażi speċifikati minn qabel, iddefinixxew HR għal azacitidine kontra CCR ta' 0.80 (95% CI= 0.66, 0.99; p = 0.0355).

Barra minn hekk, għalkemm l-istudju ma kienx intenzjonat biex juri differenza statistikament sinifikanti meta tqabbel azacitidine mal-gruppi ta' kura CCR b'għażla minn qabel, is-sopravivenza tal-pazjenti kkurati b'azacitidine kienet itwal meta mqabbla ma' għażliet tal-kura b'CCR, BSC waħidha, doża baxxa ta' cytarabine flimkien ma' BSC, u kienu simili meta mqabbla ma' jew kimoterapija standard intensiva flimkien ma' BSC.

Fis-sottogruppi kollha speċifikati minn qabel (età [ $< 75$  sena u  $\geq 75$  sena], is-sess tal-persuna, ir-razza, l-istat ta' prestazzjoni ECOG [0 jew 1 u 2], ir-riskju ċitogenetiku fil-linja bażi [intermedju u batut], ir-reġjun ġeografiku, il-klassifikazzjoni tal-WHO ta' AML [li tinkludi AML b'tibdil relatat ma' majelodisplasija], għadd ta' WBC fil-linja bażi [ $\leq 5 \times 10^9 /L$  u  $> 5 \times 10^9 /L$ ], blasts tal-mudullun fil-linja bażi [ $\leq 50\%$  u  $> 50\%$ ] u storja medika fil-passat ta' MDS), kien hemm tendenza fil-benefiċċju ta' OS favur Azacitidine betapharm. Fi ftit sottogruppi speċifikati minn qabel, l-OS HR lahaq importanza statistika li tinkludi pazjenti b'riskju ċitogenetiku baxx, pazjenti b'AML b'bidliet relatati ma' majelodisplasija, pazjenti li kellhom

Ir-risponsi ematologiċi u ċitogenetiċi ġew evalwati mill-investigatur u mill-IRC b'riżultati simili. Ir-rata ta' rispons globali (tnaqqis ta' mard komplet [CR] + tnaqqis ta' mard komplet b'irkupru mhux komplet ta' għadd tad-demem [CRI]) kif determinat mill-IRC kienet ta' 27.8% fil-grupp ta' azacitidine u 25.1% fil-grupp ta' CCR kombinat (p = 0.5384). F'pazjenti li kisbu CR jew CRi, it-tul medjan ta' tnaqqis fil-mard kien ta' 10.4 xhur (95% CI = 7.2, 15.2) għal individwi fuq azacitidine, u 12.3 xhur (95% CI = 9.0, 17.0) għal individwi fuq CCR. Intwera wkoll benefiċċju ta' sopravivenza f'pazjenti li ma kisbux rispons shiħ għal azacitidine meta mqabbla ma' CCR.

Il-kura b'azacitidine tejbet l-għadd ta' demm periferali u wasslet għal tnaqqis fil-htieġa ta' trasfużjonijiet ta' RBC u tal-plejtlits. Pazjent kien ikkunsidrat li hu dipendenti fuq trasfużjoni ta' RBC jew tal-plejtlits fil-linja bażi jekk l-individwu kellu trasfużjoni waħda jew aktar ta' RBC jew plejtlits matul is-56 jum (8 ġimgħat) meta kien intgħażel, jew qabel intgħażel b'mod każwali, rispettivament. Pazjent kien ikkunsidrat li hu indipendenti minn trasfużjoni ta' RBC jew tal-plejtlits matul il-perjodu

ta' kura jekk l-individwu ma kellu l-ebda RBC jew trasfużjonijiet ta' RBC jew tal-plejtlits matul kwalunkwe 56 jum konsekuttiv matul il-perjodu ta' rappurtagġ, rispettivament.

Mill-pazjenti fil-grupp ta' azacitidine li kienu dipendenti fuq trasfużjoni ta' RBC fil-linja bażi, 38.5% (95% CI = 31.1, 46.2) minn dawn il-pazjenti saru indipendenti minn trasfużjoni ta' RBC matul il-perjodu ta' kura, meta mqabbla ma' 27.6% ta' (95% CI = 20.9, 35.1) pazjenti fil-gruppi ta' CCR kombinat. F'pazjenti li kienu dipendenti fuq trasfużjoni ta' RBC fil-linja bażi u li kisbu indipendenza mit-trasfużjonijiet waqt li kienu fuq il-kura, it-tul medjan ta' indipendenza minn trasfużjoni ta' RBC kien ta' 13.9 xhur fil-grupp ta' azacitidine, u ma ntlahaqx fil-grupp ta' CCR.

Mill-pazjenti fil-grupp ta' azacitidine li kienu dipendenti fuq trasfużjoni ta' plejtlits fil-linja bażi, 40.6% (95% CI = 30.9, 50.8) minn dawn il-pazjenti saru indipendenti minn trasfużjoni ta' plejtlits matul il-perjodu ta' kura, meta mqabbla ma' 29.3% ta' (95% CI = 19.7, 40.4) pazjenti fil-gruppi ta' CCR kombinat. F'pazjenti li kienu dipendenti fuq trasfużjoni ta' plejtlits fil-linja bażi u li kisbu indipendenza mit-trasfużjonijiet waqt li kienu fuq il-kura, it-tul medjan ta' indipendenza minn trasfużjoni ta' plejtlits kien ta' 10.8 xhur fil-grupp ta' azacitidine, u ta' 19.2 xhur fil-grupp ta' CCR.

Health-Related Quality of Life (HRQoL) giet evalwata bl-użu tal-European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30). Dejta minn HRQoL setgħet tiġi analizzata għal sottosett tal-popolazzjoni shiħa tal-istudju. Filwaqt li hemm limitazzjonijiet fl-analiżi, id-dejta disponibbli tissuggerixxi li l-pazjenti ma jkollhomx deterjorament sinifikanti fil-kwalità tal-ħajja matul il-kura b'azacitidine.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Studju AZA-JMML-001 kien studju open-label, multicentriku, internazzjonali u ta' Fażi 2 sabiex jiġu evalwati l-farmakokinetika, il-farmakodinamika, is-sigurtà u l-attività ta' Azacitidine betapharm qabel HSCT f'pazjenti pedjatriki b'MDS jew JMML avanzata li tkun għadha kemm giet iddijanostikata. L-objettiv primarju tal-istudju kliniku kien li jiġi evalwat l-effett ta' Azacitidine betapharm fuq ir-rata ta' rispons f'Ċiklu 3, Jum 28.

Il-pazjenti (MDS, n = 10; JMML, n = 18, 3 xhur sa 15-il sena; 71% irġiel) kienu ttrattati b'Azacitidine betapharm ġol-vina 75 mg/ m<sup>2</sup>, kuljum f'Jiem 1 sa 7 ta' ċiklu ta' 28 jum għal minimu ta' 3 ċikli u massimu ta' 6 ċikli.

Ir-registrazzjoni fil-fergħa tal-istudju ta' MDS twaqqfet wara li kienu ddaħlu 10 pazjenti b'MDS minħabba nuqqas ta' effikaċja: ma ġew irregistrati l-ebda risponsi kkonfermati f'dawn l-10 pazjenti.

Fil-fergħa tal-istudju ta' JMML, kienu rreġistrati 18-il pazjent (mutazzjonijiet somatiċi PTPN11 13, NRAS 3, KRAS 1 u dijanjosi klinika waħda ta' newrofibromatożi ta' tip 1 [NF-1]). Sittax-il pazjent lestew 3 ċikli ta' terapija u 5 minnhom lestew 6 ċikli. Total ta' 11-il pazjent b'JMML kellhom rispons kliniku f'Ċiklu 3, Jum 28, u minn dawn il-11-il individwu, 9 (50%) individwi kellhom rispons kliniku kkonfermat (3 individwi b'cCR u 6 individwi b'cPR). Fost il-koorti ta' pazjenti b'JMML ittrattati b'Azacitidine betapharm, 7 (43.8%) pazjenti kellhom rispons tal-plejtlits sostnut (għadd  $\geq 100 \times 10^9$  /L) u 7 (43.8%) pazjenti kienu jeħtieġu trasfużjonijiet f'HSCT. 17 mit-18-il pazjent imxew għal HSCT.

Minħabba d-disinn tal-istudju (numru iżgħar ta' pazjenti u diversi fatturi ta' konfużjoni), ma tistax tinsilet konklużjoni minn dan l-istudju kliniku dwar jekk Azacitidine betapharm qabel HSCT itejjibx ir-riżultat tas-sopravivenza f'pazjenti b'JMML.

Studju AZA-AML-004 kien studju open-label, multicentriku, ta' Fażi 2 sabiex jiġu evalwati s-sigurtà, il-farmakodinamika u l-effikaċja ta' Azacitidine betapharm meta mqabbel mal-ebda trattament kontra l-kanċer fi tfal u żgħażaġh b'AML f'rikaduta molekulari wara CR1.

Seba' pazjenti (età medjana 6.7 snin [medda sentejn sa 12-il sena]; 71.4% irġiel) kienu ttrattati b'Azacitidine betapharm ġol-vina 100 mg/m<sup>2</sup>, kuljum f'Jiem 1 sa 7 ta' kull ċiklu ta' 28 jum għal massimu ta' 3 ċikli.

Hames pazjenti ġie stmat li kellhom marda residwa minima (MRD) f'Jum 84 b'4 pazjenti li kisbu jew stabilizzazzjoni molekulari (n = 3) jew titjib molekulari (n = 1) u pazjent 1 kellu rikaduta klinika. Sitta minn 7 pazjenti (90% [95% CI = 0.4, 1.0]) ittrattati b'azacitidine sarilhom HSCT.

Minhabba d-daqs żgħir tal-kampjun, l-effikaċja ta' Azacitidine betapharm f'AML pedjatrika ma tistax tiġi stabbilita.

Ara sezzjoni 4.8 għal informazzjoni dwar is-sigurtà.

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

### Assorbiment

Wara l-ġhoti taht il-ġilda ta' doża waħda ta' 75 mg/m<sup>2</sup>, azacitidine kien assorbit b'mod mgħaġġel b'koncentrazzjonijiet massimi ta' azacitidine fil-plażma ta' 750 ± 403 ng/mL li sehhew wara 0.5 siegħa wara d-dożagġ (l-ewwel darba li ttiehed kampjun). Il-bijodisponibilità assoluta ta' azacitidine wara l-ġhoti taht il-ġilda meta mqabbla mal-ġhoti ġol-vina (doži waħidhom ta' 75 mg/m<sup>2</sup>) kienet ta' madwar 89% ibbażata fuq l-erja taht il-kurva (AUC).

L-erja taht il-kurva u l-koncentrazzjoni massima fil-plażma (C<sub>max</sub>) tal-ġhoti taht il-ġilda ta' azacitidine kienu bejn wiehed u ieħor proporzjonali fil-medda ta' doża ta' 25 sa 100 mg/m<sup>2</sup>.

### Distribuzzjoni

Wara l-ġhoti ġol-vina, il-medja tal-volum tad-distribuzzjoni kienet ta' 76 ± 26 L, u t-tnehhija sistemika kienet ta' 147 ± 47 L/siegħa.

### Bijotrasformazzjoni

Ibbażat fuq dejta *in vitro*, ma jidherx li l-metaboliżmu ta' azacitidine hu medjat mill-isoenzimi ta' ċitokrom P450 (CYPs), UDP-glucuronosyltransferases (UGTs), sulfotransferases (SULTs), u glutathione transferases (GSTs).

Azacitidine jgħaddi minn idrolisi spontanja u deaminazzjoni medjata minn cytidine deaminase. Fi frazzjonijiet S9 ta' fwied uman, il-formazzjoni tal-metaboliti kienet indipendenti minn NADPH li timplika li l-metaboliżmu ta' azacitidine ma kienx medjat minn isoenzimi ta' ċitokrom P450. Studju *in vitro* ta' azacitidine b'epatoċiti umani kulturati jindika li f'koncentrazzjonijiet ta' 1.0 μM sa 100 μM (i.e. sa madwar 30 darba oġhla minn koncentrazzjonijiet li jintlaħqu klinikament), azacitidine ma jinducix CYP 1A2, 2C19, jew 3A4 jew 3A5. Fi studji biex jevalwaw l-inibizzjoni ta' serje ta' isoenzimi ta' P450 (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 u 3A4) azacitidine sa 100 μM ma pproduciex inibizzjoni. Għalhekk, l-induzzjoni jew l-inibizzjoni tal-enzima CYP b'azacitidine f'koncentrazzjonijiet fil-plażma li jintlaħqu klinikamentat mhijiex mistennija.

### Eliminazzjoni

Azacitidine jitneħħa malajr mill-plażma b'*half-life* medja tal-eliminazzjoni (t<sub>1/2</sub>) wara l-ġhoti taht il-ġilda ta' 41 ± 8 minuti. L-ebda akkumulazzjoni ma ssehh wara l-ġhoti taht il-ġilda ta' 75 mg/m<sup>2</sup> ta' azacitidine darba kuljum għal 7 ijiem. It-tnehhija mill-awrina hi r-rotta primarja tat-tnehhija ta' azacitidine u/jew tal-metaboliti tiegħu. Wara l-ġhoti ġol-vina u taht il-ġilda ta' <sup>14</sup>C-azacitidine, 85 u 50% tar-radjuattività mogħtija kienet irkuprata fl-awrina rispettivament, filwaqt li < 1% kienet irkuprata fl-ippurgar.

### Popolazzjonijiet speċjali

L-effetti ta' indeboliment epatiku (ara sezzjoni 4.2), sess, età, jew razza fuq il-farmakokinetika ta' azacitidine ma kinux studjati formalment.

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Fi Studju AZA-JMML-001, l-analiżi tal-farmakokinetika kienet iddeterminata minn 10 pazjenti pedjatriċi b'MDS u 18-il pazjent pedjatriku b'JMML f'Jum 7 ta' Ċiklu 1 (ara sezzjoni 5.1). L-età medjana (medda) tal-pazjenti b'MDS kienet 13.3 (1.9-15) snin u 2.1 (0.2-6.9) snin għal pazjenti



b'JMML.

Wara għoti ġol-vina ta' doża ta' 75 mg/m<sup>2</sup>, Azacitidine betapharm malajr laħaq is-C<sub>max</sub> fi żmien 0.083 sigħat fiż-żewġ popolazzjonijiet ta' MDS u JMML. Il-medja ġeometrika tas-C<sub>max</sub> kienet 1,797.5 u 1,066.3 ng/mL, u l-AUC<sub>0-∞</sub> tal-medja ġeometrika kienet 606.9 u 240.2 ng siegħa/mL, għal pazjenti b'MDS u JMML, rispettivament. Il-medja ġeometrika tal-volum tad-distribuzzjoni f'individwi b'MDS u JMML kien ta' 103.9 u 61.1 L, rispettivament. L-esponiment totali ta' Azacitidine betapharm fil-plażma deher li kien oġġla f'individwi b'MDS; madankollu, kienet innutata varjabbiltà moderata sa għolja bejn il-pazjenti kemm għal AUC u għas-C<sub>max</sub>.

Il-medja ġeometrika tat-t<sub>1/2</sub> kienet 0.4 u 0.3 sigħat, u l-medja ġeometrika tat-tneħħija kienet 166.4 u 148.3 L/siegħa għal MDS u JMML, rispettivament.

Id-data farmakokinetika mill-Istudju AZA-JMML-001 kienet miġbura flimkien u mqabbla mad-data farmakokinetika minn 6 individwi adulti b'MDS li nġataw 75 mg/m<sup>2</sup> Azacitidine betapharm ġol-vina fi Studju AZA-2002-BA-002. Il-medja tas-C<sub>max</sub> u tal-AUC<sub>0-t</sub> ta' Azacitidine betapharm kienu simili bejn il-pazjenti adulti u l-pazjenti pedjatriċi wara għoti ġol-vina (2,750 ng/mL kontra 2,841 ng/mL u 1025 ng siegħa/mL kontra 882.1 ng siegħa/mL, rispettivament).

Fl-iStudju AZA-AML-004, l-analiżi tal-farmakokinetika kienet iddeterminata għal 6 mis-7 pazjenti pedjatriċi, li kellhom tal-inqas konċentrazzjoni farmakokinetika waħda li setgħet titkejjel wara d-doża (ara sezzjoni 5.1). L-età medjana (medda) tal-pazjenti b'AML kienet 6.7 (2-12) snin.

Wara doži multipli ta' 100 mg/m<sup>2</sup>, il-medji ġeometriċi tas-C<sub>max</sub> u tal-AUC<sub>0-tau</sub> f'Ċiklu 1 Jum 7 kienu 1,557 ng/mL u 899.6 ng-siegħa/mL, rispettivament, b'varjabbiltà osservata għolja bejn l-individwi (CV% ta' 201.6% u 87.8%, rispettivament). Azacitidine laħaq is-C<sub>max</sub> malajr bi żmien medjan ta' 0.090 sigħat wara għoti ġol-vina u naqas b't<sub>1/2</sub> medja ġeometrika ta' 0.380 sigħat. Il-medji ġeometriċi għat-tneħħija u l-volum ta' distribuzzjoni kienu 127.2 L/siegħa u 70.2 L, rispettivament.

L-esponiment farmakokinetiku (azacitidine) osservat fi tfal b'AML f'rikaduta molekulari wara CR1 kien komparabbli għal esponiment minn data miġbura ta' 10 itfal b'MDS u 18-il tifel u tifla b'JMML u wkoll komparabbli għal esponiment għal azacitidine f'adulti b'MDS.

#### Indeboliment renali

Indeboliment renali ma kellu l-ebda effett maġġuri fuq l-esponiment farmakokinetiku ta' azacitidine wara għotja waħda jew għotjiet multipli taħt il-ġilda. Wara l-għoti taħt il-ġilda ta' doża waħda ta' 75 mg/m<sup>2</sup>, il-valuri medji tal-esponiment (AUC u C<sub>max</sub>) minn individwi b'indeboliment renali ħafif, moderat u sever żdiedu b'11-21%, 15-27%, u 41-66%, rispettivament, meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni renali normali. Madankollu, l-esponiment kien fl-istess medda ġenerali ta' esponimenti osservati għal individwi b'funzjoni renali normali. Azacitidine jista' jingħata lil pazjenti b'indeboliment renali mingħajr aġġustament inizjali tad-doża bil-patt li dawn il-pazjenti jkunu mmonitorjati għat-tossicità minħabba li azacitidine u/jew il-metaboliti tiegħu jitneħħew primarjament mill-kliewi.

#### Pharmakoġenomika

L-effett ta' cytidine deaminase polymorphisms maġrufa fuq il-metabolizmu ta' azacitidine ma kienx investigat formalment.

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Azacitidine jinduci kemm mutazzjonijiet tal-ġeni kif ukoll aberazzjonijiet kromosomali f'sistemi ta' ċelluli batterjali u mammiferi *in vitro*. Il-karċinogeneċità potenzjali ta' azacitidine kienet evalwata fil-ġrieden u fil-firien. Azacitidine ikkawża tumuri tas-sistema ematopojetika fi ġrieden nisa, meta nġata mill-peritonew 3 darbiet fil-ġimġha għal 52 ġimġha. Kienet osservata żieda fl-inċidenza ta' tumuri fis-sistema limforetikulari, fil-pulmun, fil-glandola mammarja, u fil-ġilda fil-ġrieden ikkurati b'azacitidine mogħti mill-peritonew għal 50 ġimġha. Studju dwar it-tumorogeneċità fil-firien żvela żieda fl-inċidenza ta' tumuri testikulari.

Studji dwar l-embrijotossicità bikrija fil-ġrieden żvelaw frekwenza ta' 44% ta' mewt embrijonali fl-utru (żieda fl-assorbiment) wara injezzjoni waħda mill-peritonew ta' azacitidine matul l-organogenezi. Anormalitajiet tal-iżvilupp fil-mohħ kienu osservati fil-ġrieden li ngħataw azacitidine waqt jew qabel l-għeluq tal-palat iebes. Fil-firien, azacitidine ma kkawża l-ebda reazzjonijiet avversi meta ngħata qabel l-impjant, iżda kien embrijotossiku b'mod ċar meta ngħata matul l-organogenezi. Anormalitajiet fetali matul l-organogenezi fil-firien kienu jinkludu: anomaliji tas-Sistema Nervuża Ċentrali (CNS) (*exencephaly*/enċefaloċele), anomaliji fir-riglejn jew fid-dirgħajn (mikromelija, saqajn mgħawġa, *syndactyly*, *oligodactyly*) u oħrajn (mikroftalmija, mikrognatija, *gastroschisis*, edema, u anormalitajiet fil-kustilji).

L-għoti ta' azacitidine lil ġrieden irġiel qabel it-tgħammir ma' ġrieden nisa mhux ikkurati rriżulta fi tnaqqis tal-fertilità u t-telf tal-frieħ matul l-iżvilupp embrijoniku sussegwenti u dak ta' wara t-twelid. Il-kura ta' firien rġiel irriżultat fi tnaqqis fil-piż tat-testikoli u tal-epididimu, tnaqqis fl-għadd tal-isperma, tnaqqis fir-rati tat-tqala, żieda f'embriji anormali u żieda fit-telf ta' embriji fi ġrieden nisa mgħammra (ara sezzjoni 4.4).

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Mannitol (E 421)

### **6.2 Inkompatibiltajiet**

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Il-kunjett tat-trab mhux miftuħ:

3 snin.

Wara r-rikostituzzjoni:

Meta Azacitidine betapharm jiġi rikostitwit bl-użu ta' ilma għall-injezzjonijiet li ma jkunx tpoġġa fi friġġ, l-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu tal-prodott mediċinali rikostitwit intweriet f'temperatura ta' 25 °C għal 45 minuta u f'temperatura ta' minn 2 °C sa 8 °C għal 8 sigħat.

Iż-żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali rikostitwit jista' jiġi estiż billi jiġi rikostitwit b'ilma għall-injezzjonijiet li jkun tpoġġa fi friġġ (2 °C sa 8 °C). Meta Azacitidine betapharm jiġi rikostitwit bl-użu ta' ilma għall-injezzjonijiet li jkun tpoġġa fi friġġ (2 °C sa 8 °C), l-istabbiltà kimika u fiżika tal-prodott mediċinali rikostitwit, waqt li jkun qed jintuża intweriet f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C għal 22 siegħa.

Mill-aspett mikrobijologiku, il-prodott rikostitwit għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, iż-żmien tal-ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u m'għandhomx ikunu itwal minn 8 sigħat f'temperatura ta' minn 2 °C sa 8 °C meta jiġi rikostitwit b'ilma għall-injezzjonijiet li ma jkunx tpoġġa fi friġġ jew mhux aktar minn 22 siegħa meta jiġi rikostitwit b'ilma għall-injezzjonijiet li jkun tpoġġa fi friġġ (2 °C sa 8 °C).

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Din il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

## 6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Kunjett tal-ħgieg ċar (tip I) issiġillat b'tapp tal-lastiku ta' bromobutyl u siġill li tista' ttajjar, li jkun fih 100 mg ta' azacitidine.

Daqs tal-pakkett: kunjett 1

## 6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

### Rakkomandazzjonijiet għal immaniġġar sigur

Azacitidine betapharm hu prodott mediċinali ċitotossiku u, bħal fil-każ ta' prodotti oħra potenzjalment tossiċi, għandha tintuża l-kawtela meta timmaniġġja u tipprepara suspensjonijiet ta' azacitidine. Il-proċeduri għall-immaniġġar u rimi kif suppost ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer għandhom jiġu segwiti.

Jekk azacitidine rikostitwit imiss mal-ġilda, aħsel immedjatement u bir-reqqa bis-sapun u bl-ilma. Jekk imiss mal-membrani mukużi, laħlah bir-reqqa bl-ilma.

### Proċedura tar-rikostituzzjoni

Azacitidine betapharm għandu jiġi rikostitwit b'ilma għall-injezzjonijiet. Iz-żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali rikostitwit jista' jiġi estiż billi jiġi rikostitwit b'ilma għall-injezzjonijiet li jkun tpoġġa fi friġġ (2 °C sa 8 °C). Dettalji dwar il-ħażna tal-prodott rikostitwit qed jingħataw hawn taħt.

1. L-oġġetti li ġejjin għandhom jitlestew:  
Kunjett(i) ta' azacitidine; kunjett(i) ta' ilma għall-injezzjonijiet; ingwanti kirurġiċi mhux sterili; biċċiet tat-tajjar bl-alkoħol; siringa(i) għall-injezzjoni ta' 5 mL bil-labra (labar).
2. 4 ml ta' ilma għall-injezzjonijiet għandhom jingibdu gos-siringa, filwaqt li taċċerta ruhek li tneħhi xi arja li tkun inqabdet gos-siringa.
3. Il-labra tas-siringa li jkun fiha l-4 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet għandha tiddaħhal minn ġol-ġhatu tal-lastku tal-kunjett ta' azacitidine segwita mill-injezzjoni tal-ilma għall-injezzjonijiet ġol-kunjett.
4. Wara li jitneħhew is-siringa u l-labra, il-kunjett għandu jiċċaqlaq bis-saħħa sakemm tinkiseb suspensjoni uniformi u mċajpra. Wara r-rikostituzzjoni kull millilitru ta' suspensjoni ser ikun fih 25 mg ta' azacitidine (100 mg/4 mL). Il-prodott rikostitwit hu suspensjoni omoġenja u mċajpra, mingħajr agglomerati. Il-prodott għandu jintrema jekk ikun fih frak kbir jew agglomerati. Tiffiltrax is-suspensjoni wara r-rikostituzzjoni għax dan jista' jista' jneħhi s-sustanza attiva. Wiehed għandu jikkunsidra li hemm filtri f'xi adaptors, spikes u sistemi magħluqin; għalhekk sistemi bħal dawn m'għandhomx jintużaw għall-ġhoti tal-prodott mediċinali wara r-rikostituzzjoni.
5. It-tapp tal-lastku għandu jitnaddaf u tiddaħhal fil-kunjett siringa ġdida bil-labra. Imbagħad il-kunjett għandu jinqaleb ta' taħt fuq, u jiġi aċċertat li t-tarf tal-labra jkun taħt il-livell tal-likwidu. Imbagħad il-plaġer għandu jingibed lura biex jiġbed l-ammont tal-prodott mediċinali meħtieġ għad-doża adattata, u jiġi aċċertat li titneħha xi arja li tkun inqabdet gos-siringa. Is-siringa bil-labra għandha mbagħad titneħha mill-kunjett, u l-labra tintrema.
6. Labra ġdida għall-injezzjonijiet taħt il-ġilda (daqs ta' 25-gauge hu rakkomandat) għandha mbagħad titwahhal b'mod sod mas-siringa. Il-labra m'għandhiex tkun purged qabel l-injezzjoni biex titnaqqas l-inċidenza ta' reazzjonijiet lokali fis-sit tal-injezzjoni.
7. Meta jkun meħtieġ iktar minn kunjett 1 il-passi kollha t'hawn fuq għall-preparazzjoni tas-suspensjoni għandhom jiġu ripetuti. Għal dozi li jkunu jeħtieġu iktar minn kunjett 1, id-doża għandha tinqasam b'mod ugwali eż., doża ta' 150 mg = 6 mL, 2 siringi bi 3 mL f'kull siringa. Minhabba ż-żamma ta' suspensjoni fil-kunjett u l-labra, jista' ma jkunx possibbli li tiġbed is-suspensjoni kollha mill-kunjett.
8. Il-kontenut tas-siringa tad-dożaġġ għandu jerga' jsir f'suspensjoni mill-ġdid immedjatement qabel l-ġhoti. It-temperatura tas-suspensjoni fil-hin tal-injezzjoni għandha tkun ta' madwar 20 °C sa 25 °C. Biex tagħmel suspensjoni mill-ġdid, irrombla bis-saħħa s-siringa bejn il-kefef ta' idejk sakemm tikseb suspensjoni uniformi u mċajpra. Il-prodott għandu jintrema jekk ikun fih frak kbir jew agglomerati.

### Hażna tal-prodott rikostitwit

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3

### Kalkulazzjoni ta' doża individwali

Id-doża totali skont l-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA) tista' tkun ikkalkulata kif ġej:

$$\text{Doża totali (mg)} = \text{doża (mg/m}^2\text{)} \times \text{BSA (m}^2\text{)}$$

It-tabella li ġejja hi pprovduta biss bħala eżempju ta' kif tikkalkula dozi individwali ta' azacitidine li huma bbażati fuq valur medju tal-BSA ta' 1.8 m<sup>2</sup>.

Doża mg/m <sup>2</sup> (% tad-doża tal-bidu rakkomandata)	Doża totali bbażata fuq il-valur BSA ta' 1.8 m <sup>2</sup>	Numru ta' kunjetti meħtieġa	Volum totali tas- suspensjoni rikostitwita meħtieġa
75 mg/m <sup>2</sup> (100%)	135 mg	2 kunjetti	5.4 mL
37.5 mg/m <sup>2</sup> (50%)	67.5 mg	kunjett 1	2.7 mL
25 mg/m <sup>2</sup> (33%)	45 mg	kunjett 1	1.8 mL

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Azacitidine betapharm rikostitwit għandu jkun injettat taht il-ġilda (daħħal il-labra f'angolu ta' 45° sa 90°) billi tuża labra 25-gauge fil-parti ta' fuq tad-driegħ, koxxa jew addome.

Dozi ta' iktar minn 4 mL għandhom ikunu injettati f'żewġ postijiet separati.

Ibdel il-postijiet fejn tingħata l-injezzjoni. Injezzjonijiet godda għandhom jingħataw mill-inqas 2.5 ċm mill-post ta' qabel u qatt f'żoni fejn il-ġilda tkun ratba, imbenġla, hamra, jew iebes.

### Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

betapharm Arzneimittel GmbH  
Kobelweg 95  
86156 Augsburg  
Il-Ġermanja

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/19/1416/001

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-  
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD  
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-  
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT  
MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott.

betapharm Arzneimittel GmbH  
Kobelweg 95  
86156 Augsburg  
Il-Ġermanja

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

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'ricetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**



**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Azacididine betapharm 25 mg/mL trab għal suspensjoni għall-injezzjoni  
azacididine

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kunjett fih 100 mg ta' azacididine. Wara r-rikostituzzjoni, kull mL ta' suspensjoni jkun fih 25 mg azacididine.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll mannitol.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab għal suspensjoni għall-injezzjoni.  
Kunjett 1 – 100 mg

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Jintuża darba biss. Čaqlaq is-suspensjoni bis-saħħa qabel l-għoti.  
Użu għal taħt il-ġilda.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Čitotossiku

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

Aqra l-fuljett għaž-żmien kemm iddum tajjeb il-prodott mediċinali rikostitwit.

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

betapharm Arzneimittel GmbH  
Kobelweg 95  
86156 Augsburg  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/19/1416/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN  
TIKKETTA TAL-KUNJETT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Azacitidine betapharm 25 mg/mL trab għal suspensjoni għall-injezzjoni  
azacitidine  
Użu għal taħt il-ġilda

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

100 mg

**6. OHRAJN**

Ċitotossiku

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Azacitidine betapharm 25 mg/mL trab għal suspensjoni għall-injezzjoni azacitidine

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### **F'dan il-fuljett:**

1. X'inhu Azacitidine betapharm u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Azacitidine betapharm
3. Kif għandek tuża Azacitidine betapharm
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Azacitidine betapharm
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### **1. X'inhu Azacitidine betapharm u għalxiex jintuża**

##### **X'inhu Azacitidine betapharm**

Azacitidine betapharm hu sustanza kontra l-kanċer li jappartjeni għal grupp ta' medicini msejha 'antimetaboliti'. Azacitidine betapharm fih is-sustanza attiva msejha 'azacitidine'.

##### **Għal xiex jintuża Azacitidine betapharm**

Azacitidine betapharm jintuża fl-adulti li ma jkunx jista' jkollhom trapjant b'ċelluli staminali biex jikkura:

- sindromi majelodisplastici (MDS) ta' riskju ogħla.
- lewkimja majelomonoċitika kronika (CMML).
- lewkimja majelojde akuta (AML).

Dan hu mard li jaffettwa l-mudullun u jista' jikkawża problemi fil-produzzjoni ta' ċelluli tad-demmi normali.

##### **Kif jaħdem Azacitidine betapharm**

Azacitidine betapharm jaħdem billi jimpedixxi t-tkabbir ta' ċelluli tal-kanċer. Azacitidine jinkorpora ruħu fil-materjal ġenetiku taċ-ċelluli (ribonucleic acid (RNA) u deoxyribonucleic acid (DNA)). Hu maħsub li jaħdem billi jibdel il-mod ta' kif iċ-ċelluli jattivaw jew jiddiżattivaw il-ġeni u kif ukoll billi jinterferixxi fil-produzzjoni ta' RNA u DNA godda. Hu maħsub li dawn l-azzjonijiet jikkoreġu l-problemi fil-maturazzjoni u t-tkabbir ta' ċelluli tad-demmi żgħar fil-mudullun li jistgħu jikkawżaw disturbi majelodisplastici, u li joqtlu ċelluli tal-kanċer fil-lewkimja.

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif Azacitidine betapharm jaħdem jew għaliex ingħatatlek riċetta għalih.

#### **2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Azacitidine betapharm**

##### **Tużax Azacitidine betapharm**

- jekk inti allergiku għal azacitidine jew xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżzla fis-sezzjoni 6).
- jekk għandek kanċer avanzat tal-fwied.
- jekk qed tredda'.

### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tuża Azacitidine betapharm

- jekk għandek tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits, ċelluli ħomor jew bojod tad-demmm.
- jekk għandek mard tal-kliewi.
- jekk għandek mard tal-fwied.
- jekk qatt kellek kundizzjoni fil-qalb jew attack tal-qalb jew kwalunkwe storja medika ta' mard fil-pulmun

### Test tad-demmm

Ser isirulek testijiet tad-demmm qabel ma tibda l-kura b'Azacitidine betapharm u fil-bidu ta' kull perjodu ta' kura (imsejjaħ 'ċiklu'). Dan isir biex jiċċekkja li għandek biżżejjed ċelluli tad-demmm u li l-fwied u l-kliewi qed jaħdmu kif suppost.

### **Tfal u adolexxenti**

Azacitidine betapharm mhux mhuwiex rakkomandat għall-użu fit-tfal jew fl-adolexxenti taħt it-18-il sena.

### **Mediċini oħra u Azacitidine betapharm**

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tuża, użajt dan l-aħħar jew tista' tuża xi mediċini oħra. Dan għaliex Azacitidine betapharm jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu xi mediċini oħra. Flimkien ma' dan, xi mediċini oħra jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem Azacitidine betapharm.

### **Tqala, treddigh u fertilità**

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiegħu din il-mediċina.

### Tqala

M'għandekx tuża Azacitidine betapharm matul it-tqala għax jista' jkun ta' ħsara għat-tarbija. Uża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni matul u sa 3 xhur wara l-kura. Għid lit-tabib tiegħek immedjament jekk tinqabad tqila matul il-kura.

### Treddigh

M'għandekx tredda' meta tkun qed tuża Azacitidine betapharm. Mhux magħruf jekk dil-mediċina tgħaddix fil-ħalib tal-bniedem.

### Fertilità

L-irgħiel m'għandhomx inisslu trabi meta jkunu qed jirċievu kura b'Azacitidine betapharm. Uża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni matul u sa 3 xhur wara l-kura b'din il-mediċina.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk tixtieq tikkonserva l-isperma tiegħek qabel tibda din il-kura.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Issuqx u thaddimx għodda jew makkinarju jekk ikollok effetti sekondarji, bħal għeja.

## **3. Kif għandek tuża Azacitidine betapharm**

Qabel ma jagħtik Azacitidine betapharm, it-tabib tiegħek ser jagħtik mediċina oħra biex ma jkollokx nawseja u rimettar fil-bidu ta' kull ċiklu tal-kura,.

- Id-doża rakkomandata hija 75 mg/m<sup>2</sup> ta' erja tas-superfiċje tal-gisem. It-tabib tiegħek ser jiddeċiedi d-doża tiegħek ta' din il-mediċina, skont il-kundizzjoni ġenerali, it-tul u l-piż tiegħek. It-tabib tiegħek ser jiċċekkja l-progress tiegħek u jista' jibdel id-doża tiegħek jekk ikun hemm bżonn.
- Azacitidine betapharm jingħata kuljum għal ġimgħa, segwit minn perjodu ta' serħan ta' 3 ġimgħat. Dan iċ-“ċiklu tal-kura” ser jiġi ripetut kull 4 ġimgħat. Normalment inti ser tirċievi mill-inqas 6 ċikli tal-kura.

Din il-medicina ser tinghatalek bhala injezzjoni taht il-gilda minn tabib jew infermiera. Tista' tinghatalek taht il-gilda fil-koxxa, zaqqek jew fin-naha ta' fuq tad-driegh.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek.

#### 4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, ghalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

**Ghid lit-tabib tieghek immedjatament jekk tinnota kwalunkwe minn dawn l-effetti sekondarji li ghejjin:**

- **Nghas, roghda, suffejra, nefha addominali u titbenġel faċilment.** Dawn jistghu jkunu sintomi ta' insufficjenza tal-fwied u jistghu jkunu ta' periklu għall-ħajja.
- **Nefha tar-riġlejn u tas-saqajn, uġiġh fid-dahar, tnaqqis fl-ammont ta' awrina, žieda fl-ghatx, rata mghaġla tal-polz, sturdament u nawseja, rimettar jew tnaqqis fl-aptit u sensazzjonijiet ta' konfużjoni, nuqqas ta' kwiet jew gheja.** Dawn jistghu jkunu sintomi ta' insufficjenza tal-kliewi li jistghu jkunu ta' periklu għall-ħajja.
- **Deni.** Dan jista' jkun minhabba infezzjoni bhala riżultat li jkollok livelli baxxi ta' ċelluli bojod tad-demmm, li jista' jkun ta' periklu għall-ħajja.
- **Uġiġh fis-sider jew qtugh ta' nifs li jista' jkun akkompanjat minn deni.** Dan jista' jsehh minhabba infezzjoni fil-pulmun imsejha "pnewmonja", u jista' jkun ta' periklu għall-ħajja.
- **Hruġ ta' demm.** Bhal demm fl-ippurgar minhabba hruġ ta' demm fl-istonku jew fl-imsaren, jew bhal hruġ ta' demm ġo rasek. Dawn jistghu jkunu sintomi li jkollok livelli baxxi ta' plejtlits fid-demmm tieghek
- **Diffikultà biex tiehu n-nifs, nefha fix-xufftejn, hakk jew raxx.** Dan jista' jiġri minhabba reazzjoni allergika (sensittività eċċessiva).

Effetti sekondarji ohra jinkludu:

**Effetti sekondarji komuni hafna** (jistghu jaffettwaw iktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- Tnaqqis fl-ghadd ta' ċelluli ħomor tad-demmm (anemija). Tista' thossok għajjien/a u tkun musfar/a.
- Tnaqqis fl-ghadd ta' ċelluli bojod tad-demmm. Dan jista' jkun akkompanjat minn deni. Ikun mistenni wkoll li jkollok infezzjonijiet.
- Għadd baxx ta' plejtlits fid-demmm (tromboċitopenja). Tkun iktar suxxettibbli għal hruġ ta' demm u tbenġil.
- Stitikezza dijarea, nawseja, rimettar.
- Pnewmonja.
- Uġiġh fis-sider, qtugh ta' nifs.
- Gheja kbira.
- Reazzjoni fejn tkun inghatat l-injezzjoni li tinkludi ħmura, uġiġh jew reazzjoni fil-gilda.
- Nuqqas fl-aptit.
- Uġiġh fil-ġogi.
- Tbenġil.
- Raxx.
- Tikek ħomor jew vjola taht il-gilda.
- Uġiġh ta' zaqq (uġiġh addominali).
- Hakk.
- Deni.
- Uġiġh fl-immieher u fil-gerżuma.
- Sturdament.
- Uġiġh ta' ras.
- Ikkollok problemi biex torqod (insomnja).

- Tinfaraġ (epistassi).
- Uġiġh fil-muskoli.
- Dgħufija (astenja).
- Telf ta' piż.
- Livelli baxxi ta' potassium fid-demm tiegħek.

#### **Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)**

- Ħruġ ta' demm ġo rasek.
- Infezzjoni tad-demmm ikkawżata mill-batterji (sepsis). Din tista' sseħħ minhabba livelli baxxi ta' ċelluli bojod fid-demmm tiegħek.
- Insuffiċjenza tal-mudullun. Din tista' tikkawża livelli baxxi ta' ċelluli tad-demmm ħomor u bojod u plejtlits.
- Tip ta' anemija fejn iċ-ċelluli tad-demmm ħomor u bojod u l-plejtlits jonqsu.
- Infezzjoni fl-awrina tiegħek.
- Infezzjoni virali li tikkawża nfafet fil-ġilda (*herpes*).
- Ħruġ ta' demm mill-ħanek, ħruġ ta' demm fl-istonku jew fl-imsaren, ħruġ ta' demm minn fejn tipporga minhabba l-murliti (emorraġija tal-murliti), ħruġ ta' demm f'għajnejk, ħruġ ta' demm taħt il-ġilda, jew ġol-ġilda (ematoma).
- Demm fl-awrina tiegħek.
- Ulċeri f'ħalqek jew f'islienek.
- Tibdil fil-ġilda tiegħek fis-sit tal-injezzjoni. Dan jinkludi nefħa, għoqda iebsa, tbengi, ħruġ ta' demm ġol-ġilda tiegħek (ematoma), raxx, ħakk u tibdil fil-kulur tal-ġilda.
- Ħmura fil-ġilda tiegħek.
- Infezzjoni fil-ġilda (ċellulite).
- Infezzjoni fl-immieher u l-gerżuma, jew uġiġh fil-gerżuma.
- Uġiġh fl-immieher jew imnieher inxxi jew fis-sinus (sinusite).
- Pressjoni tad-demmm għolja jew baxxa (ipertensjoni jew ipotensjoni).
- Taqta' n-nifs meta tiċċaqlaq.
- Uġiġh fil-gerżuma u fil-laringi tiegħek.
- Indigestjoni.
- Letarġija.
- Sensazzjoni ġenerali li ma tħossokx tajjeb.
- Ansjetà.
- Tħossok konfuż.
- Telf ta' xagħar.
- Insuffiċjenza tal-kliewi.
- Deidratazzjoni.
- Kisja bajda li tiksi l-ilsien, in-naħa ta' ġewwa tal-ħaddejn, u xi kultant fuq is-saqaf ta' ħalqek, il-ħanek u t-tunsilli (infezzjoni fungali orali).
- Ħass ħażin.
- Waqgħa fil-pressjoni tad-demmm meta tqum bilwieqfa (pressjoni baxxa ortostatika) li twassal għal sturdament meta tiċċaqlaq għal pożizzjoni bilwieqfa jew bilqiegħda.
- Irqad, ngħas (sonnolenza).
- Ħruġ ta' demm minhabba linja tal-kateter.
- Marda li taffettwa l-imsaren li tista' tirriżulta f'deni, rimettar u wġiġh fl-istonku (divertikulite).
- Fluwidu madwar il-pulmun (effużjoni tal-plewra).
- Rogħda (tertir ta' bard).
- Spażmi fil-muskoli.
- Raxx bil-ħakk imqabbeż 'il fuq fuq il-ġilda (urtikarja).
- Akkumulazzjoni ta' fluwidu madwar il-qalb (effużjoni perikardijaka).

#### **Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)**

- Reazzjoni allergika (sensittività eċċessiva).
- Rogħda.
- Insuffiċjenza tal-fwied.
- Irqajja' kbar imqabbżin 'il fuq u bl-uġiġh fuq il-ġilda, ta' lewn l-għanbaqar, u bid-deni.
- Ulċerazzjoni tal-ġilda bl-uġiġh (pyoderma gangrenosum).



- Infjammazzjoni tal-kisja madwar il-qalb (perikardite).

#### **Effetti sekondarji rari** (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1,000 persuna)

- Sogħla xotta.
- Nefha bla wġiġh fit-truf tas-swaba' (clubbing).
- Sindromu tumour lysis - kumplikazzjonijiet metabolici li jistgħu jseħhu waqt il-kura tal-kanċer u xi kultant anki mingħajr il-kura. Dawn il-kumplikazzjonijiet huma kkawżati mill-prodotti taċ-ċelluli tal-kanċer li jkunu qed imutu, u jistgħu jinkludu dawn li ġejjin: tibdil fil-kimika tad-demem; livell għoli ta' potassium, phosphorus, uric acid, u livell baxx ta' calcium, li konsegwentement iwassal għal tibdil fil-funzjoni tal-kliewi, tat-taħbit tal-qalb, aċċessjonijiet, u xi kultant il-mewt.

#### **Mhux magħruf** (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)

- Infezzjoni tas-saffi aktar fondi tal-ġilda, li tinfirex malajr, u tagħmel ħsara lill-ġilda u lit-tessut, u tista' tkun ta' theddida għall-ħajja (faxxite nekrotizzanti).

#### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Azacidine betapharm**

It-tabib jew l-ispizjar jew l-infermier tiegħek huma responsabbli biex jaħżnu Azacidine betapharm. Huma wkoll responsabbli biex jippreparaw u jarmu kwalunkwe Azacidine betapharm mhux użat b'mod korrett.

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-kunjett u fuq il-kaxxa tal-kartun. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Għal kunjetti magħluqa (qatt ma nfethu) ta' din il-medicina – m'hemm l-ebda kundizzjonijiet speċjali ta' ħażna.

#### *Meta tużah immedjatament*

Ġaladarba s-suspensjoni tkun ġiet ippreparata, din għandha tittiehed fi żmien 45 minuta.

#### *Meta jintuża aktar tard*

Jekk is-soluzzjoni ta' Azacidine betapharm tiġi ppreparata billi tuża ilma għall-injezzjonijiet li ma jkunx tpoġġa fi friġġ, is-suspensjoni għandha titpoġġa go friġġ (2 °C sa 8 °C) immedjatament wara li tkun ġiet ippreparata, u tinzamm fil-friġġ għal massimu ta' 8 sigħat.

Jekk is-soluzzjoni ta' Azacidine betapharm tiġi ppreparata billi tuża ilma għall-injezzjonijiet li jkun inħażen fi friġġ (2 °C sa 8 °C), is-suspensjoni għandha titpoġġa go friġġ (2 °C sa 8 °C) immedjatament wara li tiġi ppreparata, u tinzamm fil-friġġ għal massimu ta' 22 siegħa.

Is-suspensjoni għandha tithalla tilhaq it-temperatura tal-kamra (20 °C sa 25 °C) sa 30 minuta qabel tinghata.

Jekk ikun hemm frak kbir fis-suspensjoni, din għandha tintrema.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra**

### **X'fih Azacididine betapharm**

- Is-sustanza attiva hi azacididine. Kunjett wiehed fih 100 mg azacididine. Wara r-rikostituzzjoni b'4 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet, is-suspensjoni rikostitwita jkun fiha 25 mg/mL azacididine.
- Is-sustanza mhux attiva l-oħra hi mannitol (E 421).

### **Kif jidher Azacididine betapharm u l-kontenut tal-pakkett**

Azacididine betapharm hu trab għal suspensjoni għall-injezzjoni abjad għal off-white u hu fornut f'kunjett tal-ħgieg li fih 100 mg ta' azacididine. Kull pakkett fih kunjett wiehed.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

betapharm Arzneimittel GmbH  
Kobelweg 95  
86156 Augsburg  
Il-Ġermanja

### **Manifattur**

betapharm Arzneimittel GmbH  
Kobelweg 95  
86156 Augsburg  
Il-Ġermanja

jew

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

#### **België/Belgique/Belgien**

betapharm Arzneimittel GmbH  
Tél/Tel: + 49 821 74881 0  
[info@betapharm.de](mailto:info@betapharm.de)

#### **Lietuva**

betapharm Arzneimittel GmbH  
Tel: + 49 821 74881 0  
[info@betapharm.de](mailto:info@betapharm.de)

#### **България**

betapharm Arzneimittel GmbH  
Тел.: +49 821 74881 0  
[info@betapharm.de](mailto:info@betapharm.de)

#### **Luxembourg/Luxemburg**

betapharm Arzneimittel GmbH  
Tél/Tel: + 49 821 74881 0  
[info@betapharm.de](mailto:info@betapharm.de)

#### **Česká republika**

betapharm Arzneimittel GmbH  
Tel: +49 821 74881 0  
[info@betapharm.de](mailto:info@betapharm.de)

#### **Magyarország**

betapharm Arzneimittel GmbH  
Tel.: + 49 821 74881 0  
[info@betapharm.de](mailto:info@betapharm.de)

#### **Danmark**

betapharm Arzneimittel GmbH  
Tlf: + 49 821 74881 0  
[info@betapharm.de](mailto:info@betapharm.de)

#### **Malta**

betapharm Arzneimittel GmbH  
Tel: + 49 821 74881 0  
[info@betapharm.de](mailto:info@betapharm.de)

#### **Deutschland**

betapharm Arzneimittel GmbH  
Kobelweg 95  
86156 Augsburg  
Tel: + 49 821 74881 0  
[info@betapharm.de](mailto:info@betapharm.de)

#### **Nederland**

betapharm Arzneimittel GmbH  
Tel: + 49 821 74881 0  
[info@betapharm.de](mailto:info@betapharm.de)

**Eesti**

betapharm Arzneimittel GmbH  
Tel: + 49 821 74881 0  
[info@betapharm.de](mailto:info@betapharm.de)

**Ελλάδα**

betapharm Arzneimittel GmbH  
Τηλ: + 49 821 74881 0  
[info@betapharm.de](mailto:info@betapharm.de)

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

betapharm Arzneimittel GmbH  
Tel: + 49 821 74881 0  
[info@betapharm.de](mailto:info@betapharm.de)

**Ireland**

betapharm Arzneimittel GmbH  
Tel: + 49 821 74881 0  
[info@betapharm.de](mailto:info@betapharm.de)

**Ísland**

betapharm Arzneimittel GmbH  
Sími: + 49 821 74881 0  
[info@betapharm.de](mailto:info@betapharm.de)

**Italia**

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

**Κύπρος**

betapharm Arzneimittel GmbH  
Τηλ: + 49 821 74881 0  
[info@betapharm.de](mailto:info@betapharm.de)

**Latvija**

betapharm Arzneimittel GmbH

**Norge**

betapharm Arzneimittel GmbH  
Tlf: + 49 821 74881 0  
[info@betapharm.de](mailto:info@betapharm.de)

**Österreich**

betapharm Arzneimittel GmbH  
Tel: + 49 821 74881 0  
[info@betapharm.de](mailto:info@betapharm.de)

**Polska**

betapharm Arzneimittel GmbH  
Tel.: + 49 821 74881 0  
[info@betapharm.de](mailto:info@betapharm.de)

**Portugal**

betapharm Arzneimittel GmbH  
Tel: + 49 821 74881 0  
[info@betapharm.de](mailto:info@betapharm.de)

**România**

Dr. Reddy's Laboratories Romania SRL  
Nicolae Caramfil st., No. 71-73, 5<sup>th</sup> floor  
Bucharest 1  
014142-RO  
Tel: + 4021 224 0032  
[office@drreddys.ro](mailto:office@drreddys.ro)

**Slovenija**

betapharm Arzneimittel GmbH  
Tel: + 49 821 74881 0  
[info@betapharm.de](mailto:info@betapharm.de)

**Slovenská republika**

betapharm Arzneimittel GmbH  
Tel: + 49 821 74881 0  
[info@betapharm.de](mailto:info@betapharm.de)

**Suomi/Finland**

betapharm Arzneimittel GmbH  
Puh/Tel: + 49 821 74881 0  
[info@betapharm.de](mailto:info@betapharm.de)

**Sverige**

betapharm Arzneimittel GmbH  
Tel: + 49 821 74881 0  
[info@betapharm.de](mailto:info@betapharm.de)

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Dr. Reddy's Laboratories (UK) Limited

Tel: + 49 821 74881 0  
[info@betapharm.de](mailto:info@betapharm.de)

6 Riverview Road, East Riding Of Yorkshire  
HU17 0LD Beverley  
Tel: + 44(0)1482 389858  
[customerseviceuk@drredys.com](mailto:customerseviceuk@drredys.com)

## Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kuri.

---

## It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professionisti tal-kura tas-sahha biss:

### Rakkomandazzjonijiet għal immaniġġjar sigur

Azacidine betapharm hu prodott medicinali citotossiku u, bħal fil-każ ta' prodotti oħra potenzjalment tossici, għandha tintuża l-kawtela meta timmaniġġja u ttipprepara suspensjonijiet ta' azacidine. Il-proceduri għall-immaniġġjar u rimi kif suppost ta' prodotti medicinali kontra l-kanċer għandhom jiġu segwiti.

Jekk azacidine rikostitwit imiss mal-ġilda, aħsel immedjatement u bir-reqqa bis-sapun u bl-ilma. Jekk imiss mal-membrani mukużi, laħlah bir-reqqa bl-ilma.

### Inkompatibilitajiet

Dan il-prodott medicinali m'għandux jithallat ma' prodotti medicinali oħrajn hliet daww imsemmija hawn taht (ara "Procedura tar-Rikostituzzjoni").

### Procedura tar-rikostituzzjoni

Azacidine betapharm għandu jiġi rikostitwit b'ilma għall-injezzjonijiet. Iz-żmien kemm idum tajjeb il-prodott medicinali rikostitwit jista' jiġi estiż billi jiġi rikostitwit b'ilma għall-injezzjonijiet li jkun tpoġġa fi friġġ (2 °C sa 8 °C). Dettalji dwar il-ħażna tal-prodott rikostitwit qed jingħataw hawn taht.

1. L-oġġetti li ġejjin għandhom jitlestew:  
Kunnett(i) ta' azacidine; kunnett(i) ta' ilma għall-injezzjonijiet; ingwanti kirurġici mhux sterili; biċċiet tat-tajjar bl-alkohol; siringa(i) għall-injezzjoni ta' 5 mL bil-labra (labar).
2. 4 ml ta' ilma għall-injezzjonijiet għandhom jingibdu gos-siringa, filwaqt li taċċerta ruhek li tneħhi xi arja li tkun inqabdet gos-siringa.
3. Il-labra tas-siringa li jkun fiha l-4 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet għandha tiddaħhal minn għol-għatu tal-lastku tal-kunnett ta' azacidine segwita mill-injezzjoni tal-ilma għall-injezzjonijiet għol-kunnett.
4. Wara li jitneħhew is-siringa u l-labra, il-kunnett għandu jiċċaqlaq bis-sahha sakemm tinkiseb suspensjoni uniformi u mċajpra. Wara r-rikostituzzjoni kull millilitru ta' suspensjoni ser ikun fih 25 mg ta' azacidine (100 mg/4 mL). Il-prodott rikostitwit hu suspensjoni omoġenja u mċajpra, mingħajr agglomerati. Il-prodott għandu jintrema jekk ikun fih frak kbir jew agglomerati. Tiffiltrax is-suspensjoni wara r-rikostituzzjoni għax dan jista' jista' jneħhi s-sustanza attiva. Wiehed għandu jikkunsidra li hemm filtri f'xi adaptors, spikes u sistemi magħluqin; għalhekk sistemi bħal dawn m'għandhomx jintużaw għall-għoti tal-prodott medicinali wara r-rikostituzzjoni.
5. It-tapp tal-lastku għandu jitnaddaf u tiddaħhal fil-kunnett siringa ġdida bil-labra. Imbagħad il-kunnett għandu jinqaleb ta' taht fuq, u jiġi aċċertat li t-tarf tal-labra jkun taht il-livell tal-likwidu. Imbagħad il-planger għandu jingibed lura biex jiġbed l-ammont tal-prodott medicinali meħtieġ għad-doża adattata, u jiġi aċċertat li titneħha xi arja li tkun inqabdet gos-siringa. Is-siringa bil-labra għandha mbagħad titneħha mill-kunnett, u l-labra tintrema.
6. Labra ġdida għall-injezzjonijiet taht il-ġilda (daqs ta' 25-gauge hu rakkomandat) għandha mbagħad titwahhal b'mod sod mas-siringa. Il-labra m'għandhiex tkun purged qabel l-injezzjoni biex titnaqqas l-incidenza ta' reazzjonijiet lokali fis-sit tal-injezzjoni.
7. Meta jkun meħtieġ iktar minn kunnett 1 il-passi kollha t'hawn fuq għall-preparazzjoni tas-

suspensjoni għandhom jiġu ripetuti. Għal doži li jkunu jeħtieġu iktar minn kunjett 1, id-doża għandha tinqasam b' mod ugwali eż., doża ta' 150 mg = 6 mL, 2 siringi bi 3 mL f'kull siringa. Minhabba ż-żamma ta' suspensjoni fil-kunjett u l-labra, jista' ma jkunx possibbli li tiġbed is-suspensjoni kollha mill-kunjett.

- Il-kontenut tas-siringa tad-dożaġġ għandu jerga' jsir f' suspensjoni mill-ġdid immedjament qabel l-ġhoti. It-temperatura tas-suspensjoni fil-ħin tal-injezzjoni għandha tkun ta' madwar 20 °C-25 °C. Biex tagħmel suspensjoni mill-ġdid, irrombla bis-saħħa s-siringa bejn il-kefef ta' idejk sakemm tikseb suspensjoni uniformi u mċajpra. Il-prodott għandu jintrema jekk ikun fih frak kbir jew agglomerati.

### Hażna tal-prodott rikostitwit

#### Għal użu immedjat

Is-suspensjoni ta' Azacitidine betapharm tista' tkun ippreparata immedjament qabel l-użu u s-suspensjoni rikostitwita għandha tingħata fi żmien 45 minuta. Jekk jgħaddu iktar minn 45 minuta, is-suspensjoni rikostitwita għandha tintrema kif suppost u doża ġdida tkun ippreparata.

#### Biex jintuża aktar tard

Meta tirrikostitwixxi billi tuża ilma għall-injezzjonijiet li ma jkunx tpoġġa fi friġġ, is-suspensjoni rikostitwita għandha titpoġġa go friġġ (2 °C sa 8 °C) immedjament wara r-rikostituzzjoni, u tinzamm fil-friġġ għal massimu ta' 8 sigħat. Jekk il-ħin fil-friġġ ikun ta' iktar minn 8 sigħat, is-suspensjoni għandha tintrema kif suppost u doża ġdida tkun ippreparata.

Meta tirrikostitwixxi billi tuża ilma għall-injezzjonijiet li jkun tpoġġa fi friġġ (2 °C sa 8 °C), is-suspensjoni rikostitwita għandha titpoġġa go friġġ (2 °C sa 8 °C) immedjament wara r-rikostituzzjoni, u tinzamm fil-friġġ għal massimu ta' 22 siegħa. Jekk il-ħin fil-friġġ ikun ta' iktar minn 22 siegħa, is-suspensjoni għandha tintrema kif suppost u doża ġdida tkun ippreparata.

Is-siringa mimlija bis-suspensjoni rikostitwita għandha tithalla sa 30 minuta qabel l-ġhoti biex tilhaq temperatura ta' madwar 20 °C-25 °C. Jekk jgħaddu iktar minn 30 minuta, is-suspensjoni għandha tintrema kif suppost u doża ġdida tkun ippreparata.

### Kalkulazzjoni ta' doża individwali

Id-doża totali skont l-erja tas-superfície tal-ġisem (BSA) tista' tkun ikkalkulata kif ġej:

$$\text{Doża totali (mg)} = \text{doża (mg/m}^2\text{)} \times \text{BSA (m}^2\text{)}$$

It-tabella li ġejja hi pprovduta biss bħala eżempju ta' kif tikkalkula doži individwali ta' azacitidine li huma bbażati fuq valur medju tal-BSA ta' 1.8 m<sup>2</sup>.

Doża mg/m <sup>2</sup> (% tad-doża tal-bidu rakkomandata)	Doża totali bbażata fuq il-valur BSA ta' 1.8 m <sup>2</sup>	Numru ta' kunjetti meħtieġa	Volum totali tas- suspensjoni rikostitwita meħtieġa
75 mg/m <sup>2</sup> (100%)	135 mg	2 kunjetti	5.4 mL
37.5 mg/m <sup>2</sup> (50%)	67.5 mg	kunjett 1	2.7 mL
25 mg/m <sup>2</sup> (33%)	45 mg	kunjett 1	1.8 mL

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Tiffiltrax is-suspensjoni wara r-rikostituzzjoni.

Azacitidine betapharm rikostitwit għandu jkun injettat taħt il-ġilda (daħħal il-labra f' angolu ta' 45° sa 90°) billi tuża labra 25-gauge fil-parti ta' fuq tad-driegħ, koxxa jew addome.

Doži ta' iktar minn 4 mL għandhom ikunu injettati f'żewġ postijiet separati.

Ibdel il-postijiet fejn tingħata l-injezzjoni. Injezzjonijiet godda għandhom jingħataw mill-inqas 2.5 ċm mill-post ta' qabel u qatt f'żoni fejn il-ġilda tkun ratba, imbenġla, ħamra, jew iebsa.

### Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligġiet lokali.