

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI 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 % sa 29 % ta' *blasts* tal-mudullun mingħajr disturb majeloproliferattiv,
- lewkimja majelojde akuta (AML) b'20 % sa 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' medicini kemoterapewtiċi. Il-pazjenti għandhom jingħataw medicina 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/m² 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 f' ciklu partikulari (nadir) 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 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 + $(0.5 \times [\text{għadd fil-linja bażi} - \text{għadd tan-nadir}]$).

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 jkun rkupraw. Jekk l-irkuprar jintlaħaq fi żmien 14-il jum, l-ebda aġġustament fid-doża mhu 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		% Tad-doża fiċ-ċiklu li jmiss, jekk l-irkuprar* ma jintlaħaqx fi żmien 14-il jum
ANC ($\times 10^9/L$)	Plejtlits ($\times 10^9/L$)	
≤ 1.0	≤ 50.0	50 %
> 1.0	> 50.0	100 %

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

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 ≤ 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 mhu 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' ≤ 50 %, il-kura għandha tiġi ttardjata u d-doża titnaqqas skont it-tabella li ġejja:

Ċellularità tal-mudullun	% Tad-doża fiċ-ċiklu li jmiss, jekk l-irkuprar ma jintlaħaqx fi żmien 14-il jum	
	Irkuprar* ≤ 21 jum	Irkuprar* > 21 jum
15-50 %	100 %	50 %
< 15 %	100 %	33 %

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

Wara t-tibdil fid-doża, it-tul taċ-ċiklu 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 iseħħ 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 iseħħ 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 jergġhu 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 mhu 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 epatici 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. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jinghata

Azacidine betapharm hu għall-użu taħt il-ġilda. Azacidine betapharm rikostitwit għandu jkun injettat taħt 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 iebes.

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 epatici malinni avvanzati (ara sezzjoni 4.4).

Treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Tossiċità 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-tossiċità, 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'taġġbija estensiva tat-tumor minhabba mard metastatiku kienu rrappurtati li ġarrbu mard tal-fwied progressiv li jwassal għal koma epatika 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 epatici

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) żviluppat f'5 pazjenti b'lewkimja majeloġena kronika (CML) ikkurati b'azacitidine u etoposide. Jekk iseħħ 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 jitneħħew 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-demem 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 prova klinika f'pazjenti bi storja medika magħrufa ta' mard kardjovaskulari jew pulmonari wriet žieda 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 jittieħdu 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 twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

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

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

Tqala

M'hemmx dejta jew hemm dejta limitata dwar l-użu ta' azacitidine waqt it-tqala. Studji fuq il-grieden urew hsara 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-mekkaniżmu tiegħu tal-azzjoni, azacitidine m'għandux jintuża waqt it-tqala, speċjalment matul l-ewwel trimestru, ħlief meta jkun hemm bżonn speċifiku tat-trattament b'azacitidine minħabba l-kundizzjoni klinika tal-mara. 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. Minħabba l-potenzjal ta' reazzjonijiet avversi serji fi trabi tat-twelid li qegħdin jiġu mreddgħin, 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-gheja ġiet irrappurtata bl-użu ta' azacitidine. Għalhekk, il-kawtela hi rakkomandata meta wiehed isuq jew iħaddem il-magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

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 pnemonja (2.5 %) (xi wħud b'riżultat fatali), tromboċitopenja (3.5 %), reazzjonijiet ta' sensitività 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 sa 4), avvenimenti gastrointestinali (60.6 %) li jinkludu dardir, rimettar (normalment Grad 1 sa 2) jew reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (77.1 %; normalment Grad 1 sa 2).

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

L-iktar reazzjonijiet avversi serji komuni (≥ 10 %) osservati minn AZA-AML-001 fil-parti tal-istudju dwar il-kura b'azacitidine kienu jinkludu newtopenija bid-deni (25.0 %), pnemonja (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 newtopenika (3.0 %), infezzjoni fl-apparat urinarju (3.0 %), tromboċitopenija (2.5 %), newtopenija (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 sa 2), disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata li jinkludu deni (37.7 %; normalment Grad 1 sa 2) u avvenimenti ematoloġiċi, li jinkludu newtopenija bid-deni (32.2 %) u newtopenija (30.1 %), (normalment Grad 3 sa 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 maghruf (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 jitniżżlu 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: ADRs irrappurtati 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 Maghruf
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	pnewmonja* (tinkludi pnewmonja batterjali, virali u fungali), nazofaringite	sepsis* (tinkludi sepsis batterjali, virali u fungali), sepsis newtopenika*, 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, herpes simplex, infezzjoni tal-ġilda			faxxite nekrotizzanti*
Disturbi tad-demmu u tas-sistema limfatika	newtopenija bid-deni*, newtopenija, lewkopenija, tromboċitopenija, anemija	panċitopenija*, insuffiċjenza tal-mudullun			
Disturbi fis-sistema immuni			reazzjoni ta' sensitività eċċessiva		
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	anoreksja, nuqqas ta' aptit, ipokalemja	deidratazzjoni		sindromu tumour lysis	

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Mhux Maghruf
Disturbi psikjatriċi	nuqqas ta' rquad	stat ta' konfużjoni, ansjetà			
Disturbi fis-sistema nervuża	sturdament, uġiġħ ta' ras	emorraġija intrakranjali*, sinkope, nġhas, letarġija			
Disturbi fl-ġhajnejn		emorraġija fl-ġhajnejn, emorraġija tal-konguntiva			
Disturbi fil-qalb		effużjoni perikardijaka	perikardite		
Disturbi vaskulari		pressjoni baxxa*, pressjoni ġħolja, pressjoni baxxa ortostatika, ematoma			
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	qtuġħ ta' nifs, epistassi	effużjoni plewrali, qtuġħ ta' nifs minħabba l-istrapazz, uġiġħ faringolarinġeali		mard interstizjali tal-pulmun	
Disturbi gastro-intestinali	dijarea, rimettar, stitikezza, nawseja, uġiġħ addominali (li 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			
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			insuffiċjenza tal-fwied*, mard epatiku progressiv li jista' jwassal ġħal koma epatika		
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	tbenġil, ġħakk (jinkludi ġħakk ġeneralizzat), raxx, ekimożi	purpura, alopeċja, urtikarja, eritema, raxx makulari	dermatosi newtrofilika akuta bid-deni, pyoderma gangrenosum		
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	artralġja, uġiġħ fl-muskolu-skeletrali (jinkludi wġiġħ fid-dahar, uġiġħ fl-ġħadam u wġiġħ fl-estremiġajiet)	spażmi fil-muskoli, majalġja			
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		insuffiċjenza tal-kliewi*, ematurja,	aċidozi tubulari tal-kliewi		

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Mhux Maghruf
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	deni*, għeja kbira, astenja uġiġh fis-sider, eritema fis-sit tal-injezzjoni, uġiġh fis-sit tal-injezzjoni, reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni (mhux speċifikata)	Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (li jinkludu tbengil, ematoma, ebusija, raxx, ħakk, infjammazzjoni, tibdil fil-kulur, formazzjoni ta' għoqod u emorraġija), telqa, tertir ta' bard, emorraġija fis-sit tal-kateter		nekrozi fis-sit tal-injezzjoni	
Investigazzjonijiet	tnaqis fil-piż	Żieda ta' kreatinina fid-dem			

*= 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 mmaniġġjati bil-monitoraġġ ta' rutina tal-għadd komplet taċ-ċelluli tad-dem u billi l-ghoti ta' azacitidine jiġi ttardjat fiċ-ċiklu li jmiss, antibijotiċi profilattici u/jew sapport tal-fattur tat-tkabbir (eż. G-CSF) għan-newtrogenija u trasfużjonijiet 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'uhud b'riżultat fatali. L-infezzjonijiet jistgħu jiġu mmaniġġjati bl-użu ta' mediċini kontra l-infezzjoni flimkien mas-sapport tal-fattur tat-tkabbir (eż. G-CSF) għan-newtrogenija.

Hruġ ta' demm

Il-hruġ ta' demm jista' jseħħ f'pazjenti li jkunu qed jirċievu azacitidine. Reazzjonijiet avversi serji bħal emorraġija gastro-intestinali u emorraġija intrakranjali kienu rrapportati. Il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati għall-sinjali u sintomi ta' hruġ 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 u kellhom tendenza li jonqsu f'ċikli sussegwenti. Reazzjonijiet avversi ta' taħt il-ġilda bħal raxx/infjammazzjoni/ħakk fis-sit tal-injezzjoni, raxx, eritema u leżjonijiet tal-ġilda jistgħu jkunu jeħtieġu mmaniġġjar bi prodotti mediċinali fl-istess hin, bħal antistamini, kortikosteroidi u prodotti mediċinali anti-infjammatorji mhux steroidi (NSAIDs). Trid issir distinzjoni bejn dawn ir-

reazzjonijiet tal-ġilda u infezzjonijiet tat-tessut artab, li xi kultant isehħu fis-sit tal-injezzjoni. Infezzjonijiet tat-tessut artab, li jinkludu ċellulite u faxxite nekrotizzanti li f'każijiet rari jwasslu għall-mewt, ġew irrappurtati b'azacitidine fi sfond ta' wara t-tqegħid 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'medicini kontra n-nawseja u rimettar; medicini kontra d-dijarea, u lassattivi u/jew medicini li jrrattbu l-ippurgar għall-istitikezza.

Reazzjonijiet avversi fil-kliewi

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

Reazzjonijiet avversi fil-fwied

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

Avvenimenti kardijaċi

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

Populazzjoni anzjana

Hemm informazzjoni limitata disponibbli dwar is-sigurtà b'azacitidine f'pazjenti li għandhom ≥ 85 sena (b'14-il [5.9 %] pazjent li kellhom ≥ 85 sena fi studju AZA-AML-001).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati 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-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Każ wiehed ta' doża eċċessiva b'azacitidine kien rrappurtat matul il-provi kliniċi. Pazjent wiehed kellu d-dijarea, nawseja, u rimettar wara li rċieva doża waħda ġol-vina ta' madwar 290 mg/m², kważi 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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Hu maħsub li azacitidine jeżerċita l-effetti antineoplastiċi tiegħu permezz ta' mekkaniżmi multipli li jinkludu ċitotossità fuq ċelluli ematopojetici anormali fil-mudullun u *hypomethylation* tad-DNA. L-

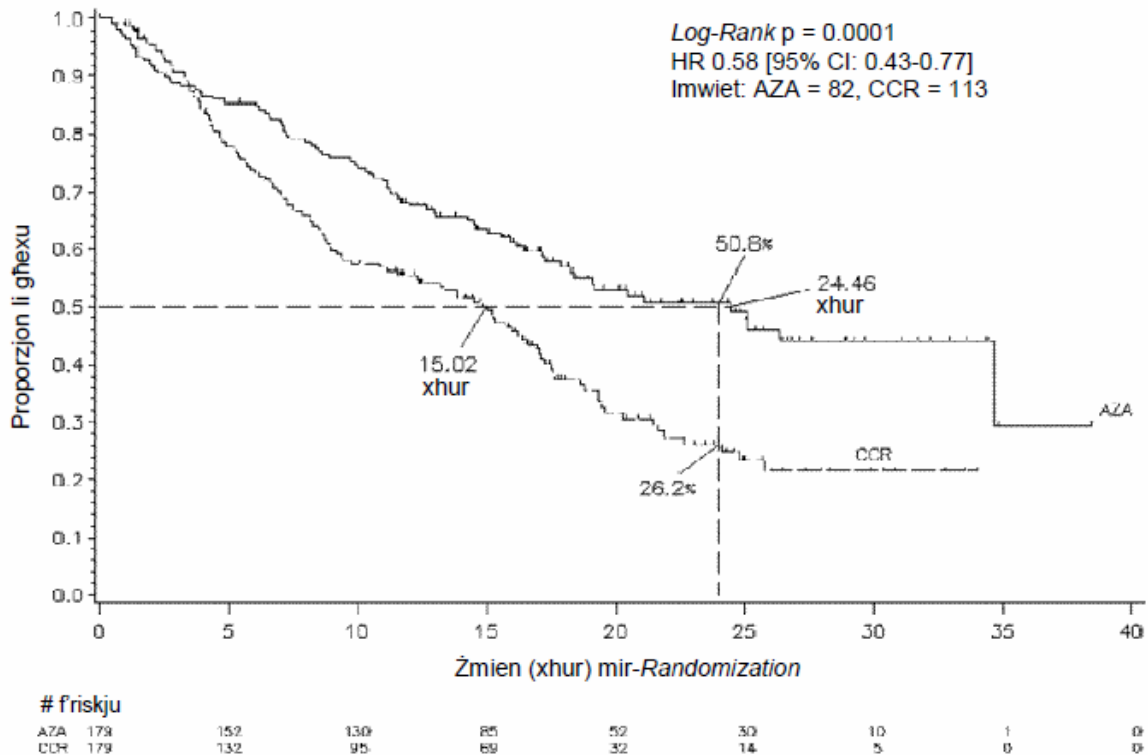
effetti ċitotossici ta' azacitidine jistgħu jirriżultaw minn mekkanizmi multipli, li jinkludu l-inibizzjoni tad-DNA, RNA u s-sintesi tal-proteina, l-inkorporazzjoni fl-RNA u DNA, u l-attivazzjoni tal-passaġġi tal-ħsara tad-DNA. Iċ-ċelluli li ma jipproliferawx huma relattivament insensittivi għal azacitidine. 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 % sa 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 % sa 30 % *blasts*) issa huma kkunsidrati li huma pazjenti b'AML taht 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 sa 2. Pazjenti b'MDS sekondarja kienu esklużi mill-istudju. Il-punt aħħari primarju tal-istudju kienet is-sopravivenza totali (OS, *overall survival*). Azacitidine ngħata taht il-ġilda f'doża ta' 75 mg/m² 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 sa 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 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, żieda 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' trasfużjonijiet ta' ċelluli tad-demem ħomor (RBC) u plejtlits. Mill-pazjenti fil-grupp ta' azacitidine li kienu dipendenti fuq it-trasfużjonijiet tar-RBC fil-linja bażi, 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 bażi 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 (tnaqqis 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 tehtieg 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 waħda jew aktar fil-linja bażi, il-perċentwali ta' pazjenti b'rispons ċitogeniku maġġuri kien simili fil-gruppi kkurati b'azacitidine u b'CCR kombinat. Ir-rispons ċitogeniku minuri kien oġġla 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

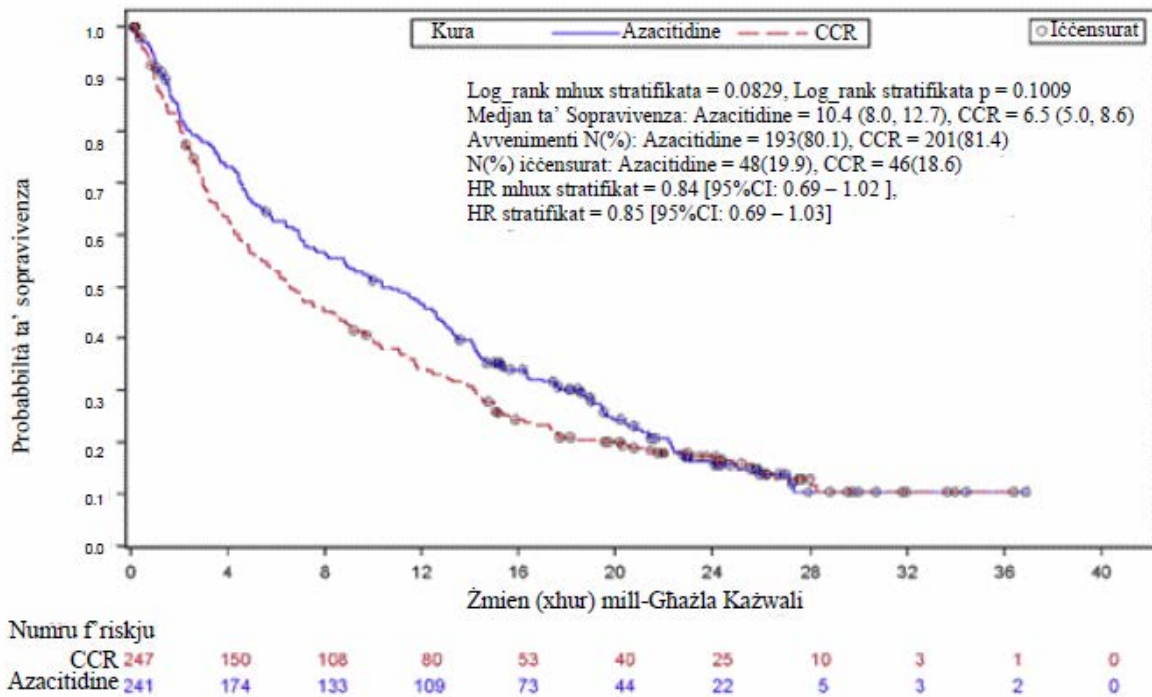
Ir-riżultati ppreżentati hawn taħt jirrapprezentaw il-popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi kkurata, studjata fi studju AZA-AML-001 (ara sezzjoni 4.1 għall-indikazzjoni approvata).

L-effikaċja u s-sigurtà ta' azacitidine ġew studjati fi studju ta' Fazi 3, internazzjonali, multicentriku, 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 waħidha ($n = 45$), 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 aħħari primarju tal-istudju kienet is-sopravivenza globali.

Azacitidine ngħata f'doża SC ta' 75 mg/m²/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 bażi 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 bażi, 60.7 % ġew ikklassifikati bħala AML mhux speċifikata mod ieħor, 32.4 % b'AML b'tibdil relatat ma' majelodisplasiya, 4.1 % b'neoplażmi majeloidi 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 ta' età speċifikati minn qabel [(< 75 sena u ≥ 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-regjun 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. 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 < 75 sena, pazjenti nisa u pazjenti bojod.

Ir-risponsi ematoloġiċi 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 tal-prova sħiħa. Filwaqt li hemm limitazzjonijiet fl-analizi, id-dejta disponibbli tissuggerixxi li l-pazjenti ma jkollhomx deterjorament sinifikanti fil-kwalità tal-ħajja matul il-kura b'azacitidine.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara l-ġhoti taħt il-ġilda ta' doża waħda ta' 75 mg/m², azacitidine kien assorbit b'mod mgħaġġel b'koncentrazzjonijiet massimi ta' azacitidine fil-plażma ta' 750 ng/mL ± 403 ng/mL li sehħew wara 0.5 siegħa wara d-dożagġ (l-ewwel darba li tteħed kampjun). Il-bijodisponibilità assoluta ta' azacitidine wara l-ġhoti taħt il-ġilda meta mqabbla mal-ġhoti ġol-vina (doži waħidhom ta' 75 mg/m²) kienet ta' madwar 89 % ibbażata fuq l-erja taħt il-kurva (AUC).

L-erja taħt il-kurva u l-koncentrazzjoni massima fil-plażma (C_{max}) tal-ġhoti taħt il-ġilda ta' azacitidine kienu bejn wieħed u ieħor proporzjonali fil-medda ta' doża ta' 25 sa 100 mg/m².

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

Ibbażat fuq dejta *in vitro*, ma jidherx li l-metabolizmu 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-metabolizmu 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 oġħla 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_{1/2}) wara l-ġhoti taħt il-ġilda ta' 41 ± 8 minuti. L-ebda akkumulazzjoni ma sseħħ wara l-ġhoti taħt il-ġilda ta' 75 mg/m² ta' azacitidine darba kuljum għal 7 ijiem. It-tneħħija mill-awrina hi r-rotta primarja tat-tneħħija ta' azacitidine u/jew tal-metaboliti tiegħu. Wara l-ġhoti ġol-vina u taħt il-ġilda ta' ¹⁴C-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.

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/m², il-valuri medji tal-esponiment (AUC u C_{max}) minn individwi b'indeboliment renali ħafif, moderat u sever żdiedu b'11 % sa 21 %, 15 % sa 27 %, u 41 % sa 66 %, rispettivament, meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni renali normali. Madankollu, l-esponiment kien fl-istess medda generali 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 magħrufa fuq il-metaboliżmu ta' azacitidine ma kienx investigat formalment.

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

Azacitidine jinduċi 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 ngħata mill-peritonew 3 darbiet fil-ġimgħa għal 52 ġimgħa. Kienet osservata zieda fl-inkidenza ta' tumuri fis-sistema limforetikulari, fil-pulmun, fil-glandola mammarja, u fil-ġilda fil-ġrieden ikkurati b'azacitidine mogħti mill-peritonew għal 50 ġimgħa. Studju dwar it-tumorogeneċità fil-firien żvela zieda fl-inkidenza ta' tumuri testikulari.

Studji dwar l-embrijotossicità bikrija fil-ġrieden żvelaw frekwenza ta' 44 % ta' mewt embrijonali fl-utru (zieda fl-assorbiment) wara injezzjoni waħda mill-peritonew ta' azacitidine matul l-organogenezi. Anormalitajiet tal-iżvilupp fil-moħħ 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*/encefalocèle), 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, zieda f'embriji anormali u zieda 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 Inkompatibbiltajiet

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 miftuh:

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 mikrobijoloġiku, 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 ġo fih

Kunjett tal-ħġieġ 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 immedjatament 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. 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). 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 ġos-siringa, filwaqt li taċċerta ruħek li

- tnehhi xi arja li tkun inqabdet gos-siringa.
- Il-labra tas-siringa li jkun fiha l-4 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet għandha tiddaħhal minn għol-għatu tal-lastku tal-kunjett ta' azacitidine segwita mill-injezzjoni tal-ilma għall-injezzjonijiet għol-kunjett.
 - Wara li jitneħhew is-siringa u l-labra, il-kunjett għandu jiċċaq laq 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 omogena 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 mediċinali wara r-rikostituzzjoni.
 - 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-planger għandu jingibed lura biex jiġbed l-ammont tal-prodott mediċinali meħtieġ għad-doża adattata, u jiġi aċċertat li titneħħa xi arja li tkun inqabdet gos-siringa. Is-siringa bil-labra għandha mbagħad titneħħa mill-kunjett, u l-labra tintrema.
 - 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-incidenta ta' reazzjonijiet lokali fis-sit tal-injezzjoni.
 - 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.
 - Il-kontenut tas-siringa tad-dożagġ għandu jerga' jsir f'suspensjoni mill-ġdid immedjament qabel l-għoti. It-temperatura tas-suspensjoni fil-ħin 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 m².

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Azacitidine betapharm rikostitwit għandu jkun injettat taħt il-ġilda (daħhal 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 ġodda 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-ligijiet 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' REVIZJONI 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

Azacidine betapharm 25 mg/mL trab għal suspensjoni għall-injezzjoni
azacidine

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

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

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. Ċaqlaq 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

Ċitotossiku

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

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

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-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 GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

betapharm Arzneimittel GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Il-Ġermanja

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

EU/1/19/1416/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

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 taht il-ġilda

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

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

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 taħžen 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 ġodda. 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/m² 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-naħa ta' fuq tad-driegħ.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tinnota kwalunkwe minn dawn l-effetti sekondarji li ġejjin:

- **Nghas, roghda, suffejra, nefha addominali u titbenġel faċilment.** Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' insuffiċjenza tal-fwied u jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja.
- **Nefha tar-riġlejn u tas-saqajn, uġiġħ fid-dahar, tnaqqis fl-ammont ta' awrina, žieda fl-għatx, rata mgħaġla tal-polz, sturdament u nawseja, rimettar jew tnaqqis fl-aptit u sensazzjonijiet ta' konfużjoni, nuqqas ta' kwiet jew gheja.** Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' insuffiċjenza tal-kliewi li jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja.
- **Deni.** Dan jista' jkun minħabba infezzjoni bhala riżultat li jkollok livelli baxxi ta' ċelluli bojod tad-demmm, li jista' jkun ta' periklu għall-ħajja.
- **Uġiġħ fis-sider jew qtugħ ta' nifs li jista' jkun akkompanjat minn deni.** Dan jista' jseħħ minħabba infezzjoni fil-pulmun imsejha "pnewmonja", u jista' jkun ta' periklu għall-ħajja.
- **Hruġ ta' demm.** Bħal demm fl-ippurgar minħabba hruġ ta' demm fl-istonku jew fl-imsaren, jew bħal hruġ ta' demm ġo rasek. Dawn jistgħu jkunu sintomi li jkollok livelli baxxi ta' plejtlits fid-demmm tiegħek
- **Diffikultà biex tieħu n-nifs, nefha fix-xufftejn, hakk jew raxx.** Dan jista' jiġri minħabba reazzjoni allergika (sensittività eċċessiva).

Effetti sekondarji oħra jinkludu:

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

- Tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli ħomor tad-demmm (anemija). Tista' tħossok għajjen/a u tkun musfar/a.
- Tnaqqis fl-għadd 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.
- Uġiġħ fis-sider, qtugħ ta' nifs.
- Gheja kbira.
- Reazzjoni fejn tkun ingħatat l-injezzjoni li tinkludi ħmura, uġiġħ jew reazzjoni fil-gilda.
- Nuqqas fl-aptit.
- Uġiġħ fil-gogi.
- Tbenġil.
- Raxx.
- Tikek ħomor jew vjola taht il-gilda.
- Uġiġħ ta' zaqq (uġiġħ addominali).
- Hakk.
- Deni.
- Uġiġħ fl-immieher u fil-gerżuma.
- Sturdament.
- Uġiġħ ta' ras.
- Ikollok 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'isienek.
- Tibdil fil-ġilda tiegħek fis-sit tal-injezzjoni. Dan jinkludi nefħa, għoqda iebsa, tbengil, 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 immieher 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 jseħħu 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 Azacitidine betapharm

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

Kif jidher Azacitidine betapharm u l-kontenut tal-pakkett

Azacitidine betapharm hu trab għal suspensjoni għall-injezzjoni abjad għal off-white u hu fornut f'kunjett tal-ħġieġ li fih 100 mg ta' azacitidine. 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 taġġir 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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

betapharm Arzneimittel GmbH

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Dr. Reddy's Laboratories (UK) Limited

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

6 Riverview Road, East Riding Of Yorkshire
HU17 0LD Beverley
Tel: + 44(0)1482 389858
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 jinghata 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 tipprepara suspensjonijiet ta' azacidine. Il-proceduri għall-immaniġġjar u rimi kif suppost ta' prodotti medicinali kontra l-kancer għandhom jiġu segwiti.

Jekk azacidine rikostitwit imiss mal-ġilda, aħsel immedjament 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 dawk imsemmija hawn taht (ara "Procedura tar-Rikostituzzjoni").

Procedura tar-rikostituzzjoni

Azacidine betapharm għandu jiġi rikostitwit b'ilma għall-injezzjonijiet. Iż-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 jinghataw hawn taht.

1. L-oġġetti li ġejjin għandhom jitlestew:
Kunnett(i) ta' azacidine; kunnett(i) ta' ilma għall-injezzjonijiet; ingwanti kirurgiċi 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 ġol-ġhatu tal-lastku tal-kunnett ta' azacidine segwita mill-injezzjoni tal-ilma għall-injezzjonijiet ġol-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. Wieħed għandu jikkunsidra li hemm filtri f'xi adaptors, spikes u sistemi magħluqin; għalhekk sistemi bħal dawn m'għandhomx jintużaw għall-ġhoti 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 jehtiegu 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 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

Għal użu immedjat

Is-suspensjoni ta' Azacitidine betapharm tista' tkun ippreparata immedjament qabel l-użu u s-suspensjoni rikostitwita għandha tinghata 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 tinżamm 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 tinżamm 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 sa 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 m².

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

Metodu ta' kif għandu jinghata

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 tinghata l-injezzjoni. Injezzjonijiet ġodda għandhom jinghataw 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-liġijiet lokali.