

**ANNEX I**  
**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Azacitidine Celgene 25 mg/mL trab għal suspensjoni għall-injezzjoni

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal suspensjoni għall-injezzjoni.

Trab lajofilizzat abjad.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Azacitidine Celgene 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 majelomonoċitika kronika (CMML) b'10-29% ta' *blasts* tal-mudullun mingħajr disturb majeloproliferattiv,
- lewkimja majelode 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'Azacitidine Celgene 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 ematoloġici 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-demm għandu jittwettag qabel il-bidu tat-terapija u skont il-bżonn biex isir monitoraġġ tar-rispons u t-tossicità, iżda mill-inqas, qabel kull ċiklu ta' kura.

### *Aggustament fid-doża minħabba tossicità ematoloġika*

It-tossicità ematoloġika hi definita bhala l-inqas għadd li jintlaħaq f' ċiklu 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-tossicità 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-demm 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-demm 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-tossicità ematoloġika tkun osservata wara l-kura b'Azacitidine Celgene, 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 aggustament fid-doża mhu mehtieg. 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 ( $\times 10^9/l$ )	
$\leq 1.0$	$\leq 50.0$	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-demm 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 Celgene, 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 aggustament 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 Celgene għandu jkun ittardjat sakemm l-għadd tal-plejtlits u l-ANC ikunu rkupraw. Jekk l-irkuprar jintlaħaq fi żmien 14-il jum, l-ebda aggustament fid-doża mhu mehtieg. 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 aggustamenti 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	% Tad-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 +  $(0.5 \times [\text{għadd fil-linja bażi} - \text{għadd tan-nadir}]$ )

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*

Azacitidine jista' jingħata lil pazjenti b'indeboliment renali mingħajr aġġustament tad-doża inizjali (ara sezzjoni 5.2). Jekk iseħħ tnaqqis inspjegabbli fil-livelli tal-bicarbonat 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 mill-limitu ta' fuq tan-normal (ULN), iċ-ċiklu li jmiss għandu jiġi ttardjat sakemm il-valuri jerġgħu 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. Azacitidine Celgene hu kontraindikata f'pazjenti b'tumuri epatiċi malinni avvanzati (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Azacitidine Celgene 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 jingħata

Azacitidine Celgene rikostitwit għandu jkun injettat taht il-ġilda fin-naħa ta' fuq tad-driegħ, koxxa jew addome. Il-postijiet fejn tingħata l-injezzjoni għandhom jinbidlu. Injezzjonijiet ġodda għandhom jingħataw mill-inqas 2.5 ċm mill-post ta' qabel u qatt f'żoni fejn il-ġilda tkun ratba, imbenġla, ħamra, jew iebsa.

Wara r-rikostituzzjoni, is-suspensjoni m'għandhiex tiġi ffiltrata. Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, 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'azacitidine 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 jingħataw parir biex jirrappurtaw 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 minħabba mard metastatiku kienu irrappurtati li garrbu koma epatika progressiva u mewt matul il-kura b'azacitidine, speċjalment f'pazjenti b'hal dawn li jkollhom albumina fis-serum fil-linja bażi ta' < 30 g/L. Azacitidine 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 irrappurtati f'pazjenti kkurati b'azacitidine mogħti għol-vina flimkien ma' sustanzi kemoterapewtiċi oħra. Flimkien ma' dan, l-aċidożi tubulari renali, definita b'ħala 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 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 jirrappurtaw oliguriya u anuriya lill-fornitur tal-kura tas-saħħa immedjatament.

Għalkemm ma għew 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-kliwi (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 ta' 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' reġistrazzjoni 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 żieda sinifikanti fl-inkidenza 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, giet irrappurtata f'pazjenti kkurati b'azacitidine. It-terapija b'Azacitidine Celgene 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' citokrom P450 li huma klinikament sinifikanti mhumiex mistennija (ara sezzjoni 5.2).

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

#### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

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

Nisa li jistgħu joħorġu 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-mekkaniżmu tiegħu tal-azzjoni, azacitidine m'għandux jintuża waqt it-tqala, speċjalment matul l-ewwel trimestru, hlief 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 avzati 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 isuq 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)*

Reazzjonijiet avversi li huma kkunsidrati li huma possibbilment jew probabbilment relatati mal-għoti ta' azacitidine seħew 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 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 3-4), 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 newtrogenija 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 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-tqegħid 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 mniżżla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel. Ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati fit-tabella t'hawn taht skont l-ogħla frekwenza osservata fi kwalunkwe wieħed mill-istudji kliniċi ewlenin.

**Tabella 1 : ADRs irrappurtati f'pazjenti b'MDS jew AML ikkurati b'azacitidine (studji kliniċi u wara t-tqegħid fis-suq)**

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Mhux Magħruf
<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>	pnemonja* (tinkludi pnemonja 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, herpes simplex, 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 minhabba sensitività eċċessiva		
<b>Disturbi fil-metabolizmu 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 nervuza</b>	sturdament, uġiġħ ta' ras	emorraġġja intrakranjali*, sinkope, ngħas, letarġġja			
<b>Disturbi fl-ghajnejn</b>		emorraġġja fl-ghajnejn, emorraġġja 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 minhabba 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)	emorraġġja gastro-intestinali* (jinkludi emorraġġja tal-ħalq), emorraġġja 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>	tbenġil, ħakk (jinkludi ħakk generalizzat), raxx, ekimozi	purpura, alopeċġja, urtikarja, eritema, raxx makulari	dermatosi newtrofilika akuta bid-deni, pyoderma gangrenosum		
<b>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi</b>	artralġġja, uġiġħ fl-muskolu-skeletrali (jinkludi wġiġħ fid-dahar, fl-ghadam u fl-estremittajiet)	spażmi fil-muskoli, majalġġja			



Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Mhux Maghruf
<b>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</b>		insufficjenza tal-kliewi*, ematurja, livell għoli ta' kreatinina fis-serum	aċidozi 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)	tbenġil, ematoma, ebusija, raxx, ħakk, 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>	tnaqqis fil-piż				

\*= każijiet fatali rari ġew irrappurtati

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

#### *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-demmm 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 pnemonja 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 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' 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-gilda u ta' taħt il-gilda*

Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi tal-gilda u ta' taħt il-gilda kienu assoċjati mas-sit tal-injezzjoni. L-ebda waħda minn dawn ir-reazzjonijiet avversi ma wasslet għat-twaqqif ta' azacitidine, jew għat-tnaqqis 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-gilda bħal raxx/infjammazzjoni/ħakk fis-sit tal-injezzjoni, raxx, eritema u leżjonijiet tal-gilda jistgħu jkunu jeħtieġu mmanigġjar bi prodotti mediċinali fl-istess ħin, 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 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-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'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 prova klinika li kienet tippermetti r-reġistrazzjoni ta' pazjenti bi storja medika magħrufa ta' mard kardjovaskulari jew pulmonari wriet zieda statistikament sinifikanti 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 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-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f'Appendiċi V.

## **4.9 Doża eċċessiva**

Każ wieħed ta' doża eċċessiva b'azacitidine kien rrappurtat matul il-provi kliniċi. Pazjent wieħed kellu d-dijarea, nawseja, u rimettar wara li rċieva doża waħda ġol-vina ta' madwar 290 mg/m<sup>2</sup>, 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

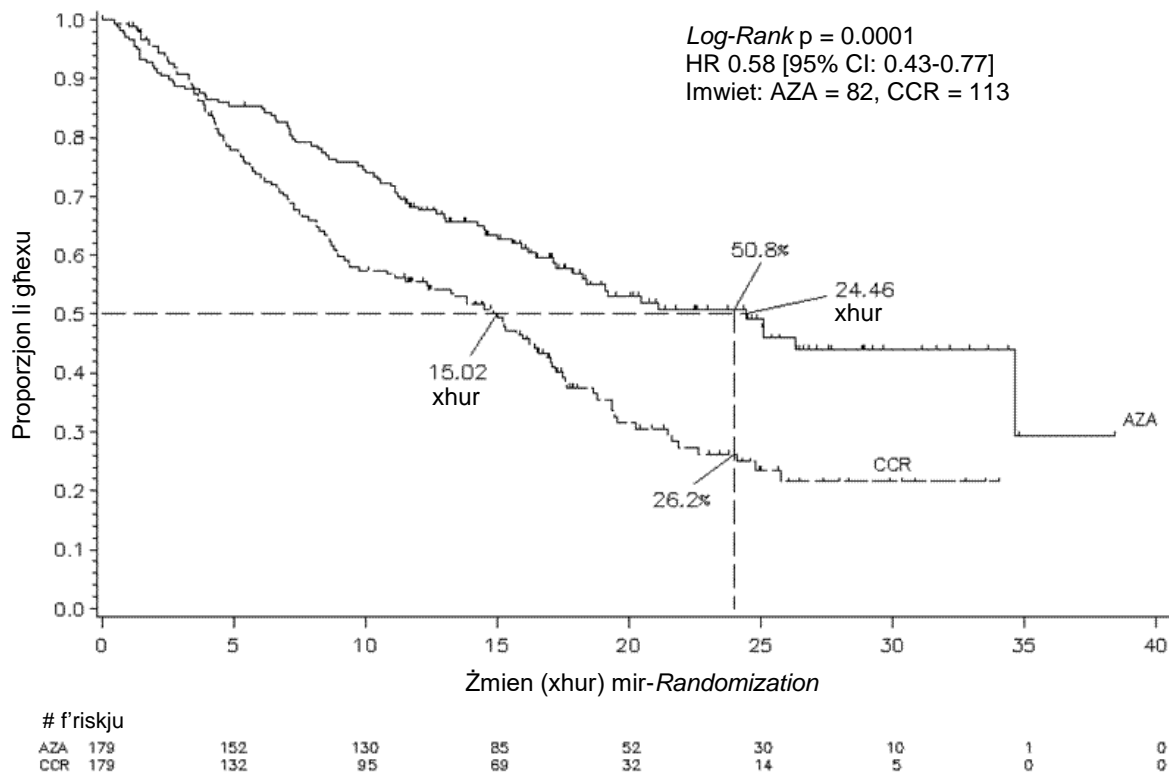
Hu maħsub li azacitidine jeżerċita l-effetti antineoplastiċi tiegħu permezz ta' mekkaniżmi multipli li jinkludu ċitotossicità fuq ċelluli ematopojetiči anormali fil-mudullun u *hypomethylation* tad-DNA. L-effetti ċitotossiči ta' azacitidine jistgħu jirriżultaw minn mekkaniżmi multipli, li jinkludu l-inibizzjoni 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, multiċentriku, 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 imqabbell ma' korsijiet ta' kura konvenzjonali (CCR). CCR kienet tikkonsisti f'BSC wahidha (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 ingħata 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-analizi 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 wahidha, 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 dawg 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-htieġa 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 teħtiegħ titjib fl-għadd periferali taċ-ċelluli tad-demmu u l-manteniment ta' dan it-titjib għal minimu ta' 56 jum. Intwera wkoll benefiċċju tas-sopravivenza f'pazjenti li ma kinux laħqu rispons shiħ/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*

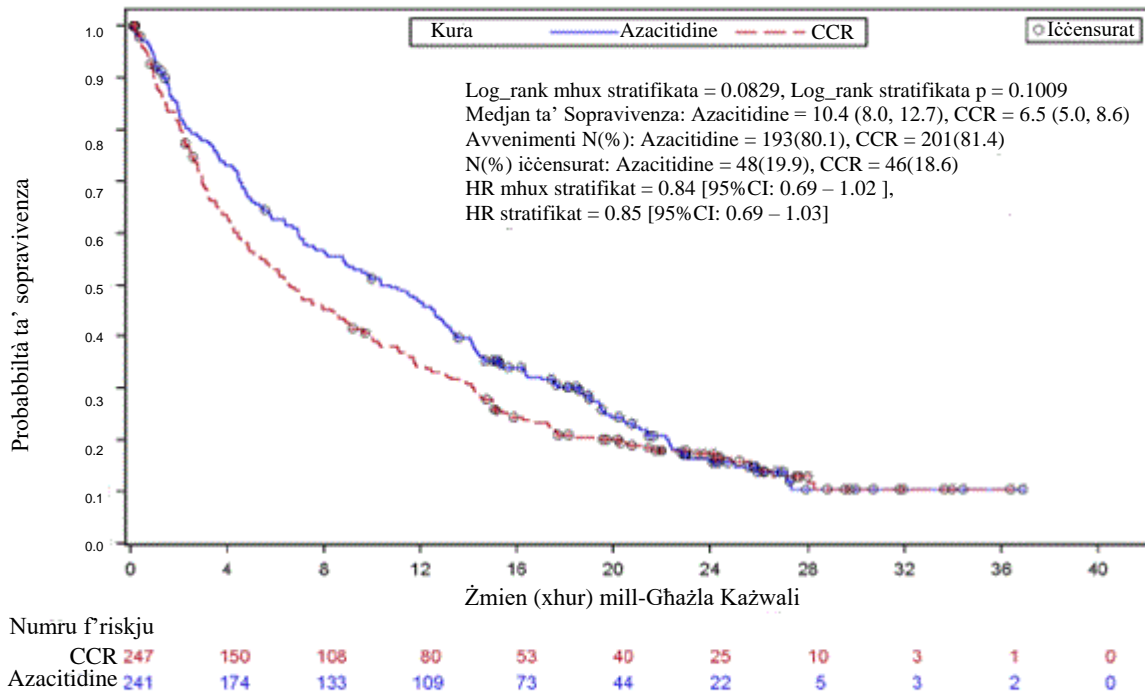
Ir-riżultati ppreżentati hawn taħt jirrappreżentaw il-popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi kkurata, studjata fi studju AZA-AML-001 (ara sezzjoni 4.1 għall-indikazzjoni approvata).

L-effikaċċja 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 rċievw 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' 0-2 u anormalitajiet ċitogenetiċi intermedji jew ta' riskju baxx. Il-punt aħħari primarju tal-istudju kienet is-sopravivenza globali.

Azacitidine ingħata 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 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 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 aġġustat 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-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. 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 sħiħ 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) ġiet 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-analiżi, id-dejta disponibbli tissuggerixxi li l-pazjenti ma jkollhomx deterjorament sinifikanti fil-kwalità tal-hajja matul il-kura b'azacitidine.

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

### Assorbiment

Wara l-ġhoti taħt 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 seħħew wara 0.5 siegħa wara d-dożagġ (l-ewwel darba li ttejjed kampjun). Il-bijodisponibilità assoluta ta' azacitidine wara l-ġhoti taħt 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 taħt il-kurva (AUC).

L-erja taħt il-kurva u l-koncentrazzjoni massima fil-plażma (C<sub>max</sub>) tal-ġhoti taħt il-ġilda ta' azacitidine kienu bejn wieħed u iehor 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-tneħħija 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 ( $t_{1/2}$ ) wara l-ġhoti taħt il-ġilda ta'  $41 \pm 8$  minuti. L-ebda akkumulazzjoni ma sseħħ wara l-ġhoti taħt il-ġilda ta'  $75 \text{ mg/m}^2$  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'  $^{14}\text{C}$ -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.

### 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-ġhoti taħt il-ġilda ta' doża waħda ta'  $75 \text{ mg/m}^2$ , il-valuri medji tal-esponiment (AUC u  $C_{\text{max}}$ ) minn individwi b'indeboliment renali hafif, 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 jkun mmonitorjati għat-tossicità minħabba li azacitidine u/jew il-metaboliti tiegħu jitneħħew primarjament mill-kliewi.

### Pharmakogenomika

L-effett ta' cytidine deaminase polymorphisms maġħrufa 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-peritoneu 3 darbiet fil-ġimgha għal 52 ġimgha. 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-peritoneu għal 50 ġimgha. 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-peritoneu ta' azacitidine matul l-organogenezi. Anormalitajiet tal-iżvilupp fil-moħħ kienu osservati fil-ġrieden li ngħataw azacitidine waqt jew qabel l-ġheluq 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-dirġajn (mikromelija, saqajn mġhawġa, *syndactyly*, *oligodactyly*) u oħrajn (mikroftalmija, mikrognatija, *gastroschisis*, edema, u anormalitajiet fil-kustilji).

L-ġhoti 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 mġhamra (ara sezzjoni 4.4).



## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Mannitol (E421)

### **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 miftuh:

4 snin

Wara r-rikostituzzjoni:

Meta Azacitidine Celgene 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 Celgene 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**

Kunjetti mhux miftuħa

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

Suspensjoni rikostitwita

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 bla kulur ta' tip I issiġillat b'tapp tal-butyl elastomeriku u sigill tal-aluminju b'buttuna tal-plastik tal-polypropylene 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 Celgene 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

Azacidine Celgene 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:  
Kunnett(i) ta' azacidine; kunnett(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 ruhek li tneħhi xi arja li tkun inqabdet ġos-siringa.
3. Il-labra tas-siringa li jkun fiha 1-4 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet għandha tiddaħhal minn ġol-ghatu 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-saħħa 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 omogenja u mċajpra, mingħajr agglomerati. Is-suspensjoni għandha tintrema jekk ikun fiha 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-ghoti tal-prodott mediċinali wara r-rikostituzzjoni.
5. It-tapp tal-lastku għandu jitnaddaf u tiddaħhal fil-kunnett siringa ġdida bil-labra. Imbagħad il-kunnett 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 ġos-siringa. Is-siringa bil-labra għandha mbagħad titneħha mill-kunnett, 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 kunnett 1 il-passi kollha t'hawn fuq għall-preparazzjoni tas-suspensjoni għandhom jiġu ripetuti. Għal doži li jkunu jeħtieġu iktar minn 1 kunnett, 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-kunnett u l-labra, jista' ma jkunx possibbli li tiġbed is-suspensjoni kollha mill-kunnett.
8. Il-kontenut tas-siringa tad-dożagġ għandu jerga' jsir f' suspensjoni mill-ġdid immedjament qabel l-ghoti. Is-siringa mimlija bis-suspensjoni rikostitwita għandha tithalla sa 30 minuta qabel l-ghoti 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. 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.

### Ħażna tal-prodott rikostitwit

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

### 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' azacidine li huma bbażati fuq valur medju tal-BSA ta' 1.8 m<sup>2</sup>.

<u>Doża mg/m<sup>2</sup></u> <u>(% tad-doża tal-bidu</u> <u>rakkomandata)</u>	<u>Doża totali bbażata</u> <u>fuq il-valur BSA</u> <u>ta' 1.8 m<sup>2</sup></u>	<u>Numru ta' kunjetti</u> <u>meħtieġa</u>	<u>Volum totali</u> <u>tas-suspensjoni</u> <u>rikostitwita meħtieġa</u>
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 Celgene rikostitwit għandu jkun injettat taħt il-ġilda (daħħal il-labra f'angolu ta' 45-90°) 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, imbengla, ħamra, jew iebes.

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**

Celgene Europe B.V.  
Winthontlaan 6 N  
3526 KV Utrecht  
L-Olanda

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

EU/1/19/1382/001

#### **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.

Celgene Distribution B.V.  
Winthontlaan 6 N  
3526 KV Utrecht  
L-Olanda

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

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta 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**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà 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)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid 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 minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza 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 Celgene 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 tajba il-mediċina rikostitwita.



**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**

Celgene Europe B.V.  
Winthontlaan 6 N  
3526 KV Utrecht  
L-Olanda

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

EU/1/19/1382/001

**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**

Azacididine Celgene 25 mg/mL trab għal suspensjoni għall-injezzjoni  
Azacididine  
Użu għal taħt 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**

Ċitotossiku

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

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Azacitidine Celgene 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 terġa' 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 Celgene u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Azacitidine Celgene
3. Kif għandek tuża Azacitidine Celgene
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Azacitidine Celgene
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

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

##### **X'inhu Azacitidine Celgene**

Azacitidine Celgene hi sustanza kontra l-kanċer li tappartjeni għal grupp ta' medicini msejha 'antimetaboliti'. Azacitidine Celgene fih is-sustanza attiva msejha 'azacitidine'.

##### **Għalxiex jintuża Azacitidine Celgene**

Azacitidine Celgene 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-demmm normali.

##### **Kif jaħdem Azacitidine Celgene**

Azacitidine Celgene 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-demmm 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 Celgene jaħdem jew għaliex ingħatatlek riċetta għalih.

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

##### **Tużax Azacitidine Celgene**

- jekk inti allergiku għal azacitidine jew xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla 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 Celgene

- 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 Celgene u fil-bidu ta' kull perjodu ta' kura (imsejjah '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 Celgene mhuwiex rakkomandat għall-użu fit-tfal jew fl-adolexxenti taħt it-18-il sena.

### **Mediċini oħra u Azacitidine Celgene**

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

### **Tqala, treddiġh u fertilità**

#### Tqala

M'għandekx tuża Azacitidine Celgene 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 immedjatament jekk tinqabad tqila matul il-kura.

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 tieħu din il-mediċina.

#### Treddiġh

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

#### Fertilità

L-irġiel m'għandhomx inisslu trabi meta jkunu qed jirċievu kura b'Azacitidine Celgene. 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 Celgene**

Qabel ma jagħtik Azacitidine Celgene, 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 Celgene 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-riglejn u tas-saqajn, uġiġħ fid-dahar, tnaqqis fl-ammont ta' awrina, zieda 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, ħakk jew raxx.** Dan jista' jġri 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' thossok 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-ġogi.
- Tbenġil.
- Raxx.
- Tikek ħomor jew vjola taht il-gilda.
- Uġiġħ ta' zaqq (uġiġħ addominali).
- Ħakk.
- Deni.
- Uġiġħ fl-immieher u fil-gerżuma.
- Sturdament.
- Uġiġħ ta' ras.

- Ikkollok problemi biex torqod (insomnija).
- 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 taht 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 nefha, għoqda iebsa, tbenġil, 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.
- Thossok 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' tirrizulta 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 imqabbzin 'il fuq u bl-uġiġħ fuq il-ġilda, ta' lewn l-għanbaqar, u bid-deni.
- Ulċerazzjoni tal-ġilda bl-uġiġħ (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 wġiġħ 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 effett 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 Azacitidine Celgene**

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.

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

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

### *Meta tużah immedjatament*

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

### *Meta jintuża aktar tard*

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

Jekk is-soluzzjoni ta' Azacitidine Celgene tiġi ppreparata billi tuża ilma għall-injezzjonijiet li jkun inħażen fi friġġ (2°C sa 8°C), is-suspensjoni għandha tpoġġa 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 sa 30 minuta qabel tingħata biex tilhaq it-temperatura tal-kamra (20°C-25°C).

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

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Azacitidine Celgene

- 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 (E421).

### Kif jidher Azacitidine Celgene u l-kontenut tal-pakkett

Azacitidine Celgene hu trab għal suspensjoni għall-injezzjoni abjad u hu fornut f'kunjett tal-ħġieġ li fih 100 mg ta' azacitidine. Kull pakkett fih kunjett wiehed ta' Azacitidine Celgene.

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

Celgene Europe B.V.  
Winthontlaan 6 N  
3526 KV Utrecht  
L-Olanda

### Manifattur

Celgene Distribution B.V.  
Winthontlaan 6 N  
3526 KV Utrecht  
L-Olanda

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

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija 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-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

#### Rakkomandazzjonijiet għal immaniġġjar sigur

Azacitidine Celgene hu prodott medicinali ċitotossiku u, bħal fil-każ ta' prodotti oħra potenzjalment tossiċi, għandha tintuża l-kawtela meta timmaniġġja u tipprepara suspensjonijiet ta' azacitidine. Il-proċeduri għall-immaniġġjar u rimi kif suppost ta' prodotti medicinali 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.

#### Inkompatibilitajiet

Dan il-prodott medicinali m'għandux jithallat ma' prodotti medicinali oħrajn ħlief daww imsemmija hawn taħt (ara "Proċedura tar-Rikostituzzjoni").

### Proċedura tar-rikostituzzjoni

Azacidine Celgene 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 ( $2^{\circ}\text{C}$  sa  $8^{\circ}\text{C}$ ). Dettalji dwar il-ħażna tal-prodott rikostitwit qed jingħataw hawn taħt.

1. L-oġġetti li ġejjin għandhom jitlestew:  
Kunnett(i) ta' azacidine; kunnett(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 jingħibdu ġos-siringa, filwaqt li taċċerta ruhek li tneħhi xi arja li tkun inqabdet ġos-siringa.
3. Il-labra tas-siringa li jkun fiha 1-4 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet għandha tiddaħhal minn ġol-ghatu 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-saħħa 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 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-ghoti tal-prodott mediċinali wara r-rikostituzzjoni.
5. It-tapp tal-lastku għandu jitnaddaf u tiddaħhal fil-kunnett siringa ġdida bil-labra. Imbagħad il-kunnett għandu jinqaleb ta' taħt fuq, u jiġi aċċertat li t-tarf tal-labra jkun taħt il-livell tal-likwidu. Imbagħad il-plaġer għandu jingħibed lura biex jiġbed l-ammont tal-prodott mediċinali meħtieġ għad-doża adattata, u jiġi aċċertat li titneħha xi arja li tkun inqabdet ġos-siringa. Is-siringa bil-labra għandha mbagħad titneħha mill-kunnett, u l-labra tintrema.
6. Labra ġdida għall-injezzjonijiet taħt il-ġilda (daqs ta' 25-gauge hu rakkomandat) għandha mbagħad titwaħhal 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 kunnett 1 il-passi kollha t'hawn fuq għall-preparazzjoni tas-suspensjoni għandhom jiġu ripetuti. Għal doži li jkunu jeħtieġu iktar minn kunnett 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-kunnett u l-labra, jista' ma jkunx possibbli li tiġbed is-suspensjoni kollha mill-kunnett.
8. Il-kontenut tas-siringa tad-dożaġġ għandu jerga' jsir f' suspensjoni mill-ġdid immedjament qabel l-ghoti. It-temperatura tas-suspensjoni fil-ħin tal-injezzjoni għandha tkun ta' madwar  $20^{\circ}\text{C}$ - $25^{\circ}\text{C}$ . 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.

### ħażna tal-prodott rikostitwit

#### Għal użu immedjat

Is-suspensjoni ta' Azacidine Celgene 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 ġo friġġ ( $2^{\circ}\text{C}$  sa  $8^{\circ}\text{C}$ ) 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 ( $2^{\circ}\text{C}$  sa  $8^{\circ}\text{C}$ ), is-suspensjoni rikostitwita għandha titpoġġa ġo friġġ ( $2^{\circ}\text{C}$  sa  $8^{\circ}\text{C}$ ) 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-għoti biex tilhaq temperatura ta' madwar 20°C-25°C. Jekk jgħaddu iktar minn 30 minuta, is-suspensjoni għandha tintrema kif suppost u doża għdida tkun ippreparata.

#### Kalkulazzjoni ta' doża individwali

Id-doża totali skont l-erja tas-superfiċje tal-gisem (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 bhala eżempju ta' kif tikkalkula dozi individwali ta' azacitidine li huma bbażati fuq valur medju tal-BSA ta' 1.8 m<sup>2</sup>.

<u>Doża mg/m<sup>2</sup></u> <u>(% tad-doża tal-bidu</u> <u>rakkomandata)</u>	<u>Doża totali bbażata</u> <u>fuq il-valur BSA</u> <u>ta' 1.8 m<sup>2</sup></u>	<u>Numru ta' kunjetti</u> <u>meħtieġa</u>	<u>Volum totali</u> <u>tas-suspensjoni</u> <u>rikostitwita meħtieġa</u>
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 Celgene rikostitwit għandu jkun injettat taht il-gilda (dahħal il-labra f'angolu ta' 45-90°) 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-gilda tkun ratba, imbenġla, hamra, jew iebsa.

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.