

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Azacitidine Accord 25 mg/ml milteliai injekcinei suspensijai

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

100 mg/flakone:

Kiekviename flakone yra 100 mg azacitidino. Kiekviename paruoštos suspensijos ml yra 25 mg azacitidino (*azacitidinum*).

150 mg/flakone:

Kiekviename flakone yra 150 mg azacitidino. Kiekviename paruoštos suspensijos ml yra 25 mg azacitidino (*azacitidinum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai injekcinei suspensijai.

Balti liofilizuoti milteliai arba jų gumulėlis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Azacitidine Accord yra skirtas suaugusių pacientų, kuriems negali būti taikoma hemopoezinių kamieninių ląstelių transplantacija (HKLT), gydymui sergant:

- vidutinės 2 ir didelės rizikos pagal Tarptautinę prognostinio vertinimo sistemą (angl. *International Prognostic Scoring System, IPPS*) mielodisplazijos sindromu (MDS);
- lėtine mielomonocitine leukemija (LMML) esant 10–29 % blastų kaulų čiulpuose, nesant mieloproliferacinės ligos;
- ūmine mieloidine leukemija (ŪML), esant 20–30 % blastų ir daugiausiai displazijai pagal pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) klasifikaciją;
- ŪML, esant > 30 % blastų kaulų čiulpuose pagal PSO klasifikaciją.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Pradėti ir stebėti gydymą Azacitidine Accord galima tik prižiūrint gydytojui, kuris turi gydymo chemoterapinėmis medžiagomis patirties. Pacientams reikia iš anksto paskirti antiemetikų nuo pykinimo ir vėmimo.

Dozavimas

Rekomenduojama pradinė dozė pirmajam gydymo ciklui visiems pacientams, neatsižvelgiant į pradinius kraujo laboratorinių tyrimų rodmenis, yra 75 mg/m² kūno paviršiaus ploto, kasdien suleidžiant po oda 7 dienas iš eilės, po to darant 21 dienos pertrauką (28 dienų gydymo ciklas).

Rekomenduojama, kad pacientams būtų taikomi mažiausiai 6 gydymo ciklai. Gydymą reikia tęsti, kol naudinga pacientui arba kol pradeda progresuoti liga.

Pacientus reikia stebėti dėl hematologinio atsako ir toksinio poveikio kraujui bei inkstams (žr. 4.4 skyrių); gali prireikti atidėti kito gydymo ciklo pradžią arba sumažinti dozę, kaip aprašyta žemiau.

Azacitidine Accord negalima pakeisti geriamuoju azacitidinu. Dėl ekspozicijos skirtumų geriamojo azacitidino dozavimo ir schemų rekomendacijos skiriasi nuo injekcinio azacitidino. Sveikatos priežiūros specialistams rekomenduojama patikrinti vaistinio preparato pavadinimą, dozę ir vartojimo būdą.

Laboratoriniai tyrimai

Prieš pradėdant gydymą ir prieš kiekvieną gydymo ciklą reikia atlikti kepenų funkcijos tyrimus ir nustatyti kreatinino bei hidrokarbonatų kiekį serume. Prieš pradėdant gydymą ir tada, kai reikia stebėti atsaką ir toksinį poveikį, bet ne rečiau kaip kartą prieš kiekvieną gydymo ciklą, reikia atlikti bendrą kraujo tyrimą.

Dozės koregavimas dėl toksinio poveikio kraujui

Toksinis poveikis kraujui apibrėžiamas kaip mažiausias ląstelių skaičius (didžiausias sumažėjimas) gydymo ciklo metu, jei trombocitų skaičius tampa $\leq 50,0 \times 10^9/l$, ir (arba) absoliutus neutrofilų skaičius tampa $\leq 1 \times 10^9/l$.

Atsistatymu po buvusio toksinio poveikio kraujui vadinamas ląstelių eilės (eilių) skaičiaus padidėjimas, lygus ne mažiau kaip pusės didžiausio sumažėjimo rodmenų ir pradinio ląstelių skaičiaus skirtumo ir didžiausio sumažėjimo rodmenų sumai (t. y., kraujo ląstelių skaičius atsistatymo metu $\geq$ didžiausio sumažėjimo rodmuo + $(0,5 \times [\text{pradinis rodmuo} - \text{didžiausio sumažėjimo rodmuo}])$).

Pacientai, kurių pradinis kraujo ląstelių rodmuo prieš pirmąjį gydymo ciklą nėra sumažėjęs (t. y. leukocitų skaičius $\geq 3,0 \times 10^9/l$, absoliutus neutrofilų skaičius $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ir trombocitų skaičius $\geq 75,0 \times 10^9/l$)

Jei gydant Azacitidine Accord pasireiškė toksinis poveikis kraujui, kitą gydymo ciklą reikia atidėti, kol atsistatys trombocitų ir absoliutus neutrofilų skaičius (ANK). Jei atsistatymas įvyksta per 14 dienų, dozės koreguoti nereikia. Tačiau, jei atsistatymas per 14 dienų neįvyksta, dozę reikia mažinti pagal šią lentelę. Po šių dozės pakeitimų ciklo trukmė turėtų grįžti iki 28 parų.

Ciklo didžiausio sumažėjimo rodmuo		Kito ciklo dozė, jei atsistatymas* neįvyksta per 14 dienų (%)
ANK ($\times 10^9/l$)	Trombocitai ($\times 10^9/l$)	
$\leq 1,0$	$\leq 50,0$	50 %
$> 1,0$	$> 50,0$	100 %

*Atsistatymas = ląstelių skaičius $\geq$ didžiausio sumažėjimo rodmuo + $(0,5 \times [\text{pradinis rodmuo} - \text{didžiausio sumažėjimo rodmuo}])$

Pacientai, kurių pradinis kraujo ląstelių rodmuo prieš pirmąjį gydymo ciklą yra sumažėjęs (t. y. leukocitų skaičius $< 3,0 \times 10^9/l$ arba absoliutus neutrofilų skaičius $< 1,5 \times 10^9/l$ arba trombocitų skaičius $< 75,0 \times 10^9/l$)

Jei po gydymo Azacitidine Accord leukocitų, absoliutaus neutrofilų ar trombocitų skaičiaus sumažėjimas lyginant su ankstesniu gydymu yra ≤ 50 % arba didesnis kaip 50 %, bet tuo pačiu metu pagerėja kurios nors ląstelių eilės diferenciacija, kito ciklo atidėti nereikia ir dozės koreguoti nereikia.

Jei leukocitų, absoliutaus neutrofilų ar trombocitų skaičiaus sumažėjimas yra didesnis kaip 50 % lyginant su ankstesniu gydymu, be ląstelių eilės diferenciacijos pagerėjimo, kitą Azacitidine Accord gydymo ciklą reikia atidėti, kol atsistatys trombocitų ir absoliutus neutrofilų skaičiai. Jei atsistatymas įvyksta per 14 dienų, dozės koreguoti nereikia. Tačiau, jei atsistatymas per 14 dienų neįvyksta, reikia nustatyti kaulų čiulpų ląstelių skaičių. Jei kaulų čiulpų ląstelių skaičius yra > 50 %, dozės koreguoti nereikia. Jei kaulų čiulpų ląstelių skaičius yra ≤ 50 %, reikia atidėti gydymą ir sumažinti dozę pagal šią lentelę:

Kaulų čiulpų ląstelių skaičius	Kito ciklo dozė, jei atsistatymas neįvyksta per 14 dienų (%)	
	Atsistatymas* ≤ 21 dienos	Atsistatymas* > 21 dienos
15–50 %	100 %	50 %
< 15 %	100 %	33 %

*Atsistatymas = ląstelių skaičius ≥ didžiausio sumažėjimo rodmuo + (0,5 x [pradinis rodmuo – didžiausio, sumažėjimo rodmuo])

Po šių dozės pakeitimų kito ciklo trukmė turėtų grįžti iki 28 dienų.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams ypatingos dozės korekcijos nerekomenduojamos. Senyviems pacientams labiau tikėtina susilpnėjusi inkstų funkcija, todėl gali būti naudinga stebėti inkstų veiklą.

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Azacitidiną galima skirti pacientams, kuriems yra inkstų nepakankamumas, nekoreguojant pradinės dozės (žr. 5.2 skyrių). Jei hidrokarbonatų koncentracija serume be aiškos priežasties tampa mažesnė nei 20 mmol/l, dozę kito gydymo ciklo metu reikia sumažinti 50 %. Jei kreatinino koncentracija serume ar urėjos kraujyje koncentracija be aiškos priežasties tampa 2 ar daugiau kartų didesnė už pradinį rodmenį ir viršija viršutinę normos ribą (VNR), kitą gydymo ciklą reikia atidėti, kol tyrimų rodmenys atsistatys iki normos arba pradinių rodmenų, o dozę kito gydymo ciklo metu reikia sumažinti 50 % (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Oficialių tyrimų su pacientais, sergančiais kepenų veiklos nepakankamumu, atlikta nebuvo (žr. 4.4 skyrių). Reikia atidžiai stebėti, ar pacientams, kuriems yra sunkus kepenų nepakankamumas, nepasireiškia nepageidaujami reiškiniai. Prieš pradedant gydymą pacientams, sergantiems kepenų nepakankamumu, pradinės dozės koreguoti nereikia. Vėlesnis dozės koregavimas turėtų būti grindžiamas kraujo laboratorinių tyrimų rodmenimis. Azacitidine Accord negalima vartoti pacientams, kurie serga pažengusiais piktybiniais kepenų navikais (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Vaikų populiacija

Azacitidine Accord saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 0 iki 17 metų dar neištirtas. Turimi duomenys pateikiami 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

Paruoštas Azacitidine Accord turi būti suleidžiamas po oda žasto, šlaunies arba pilvo srityje. Injekcijos vietas reikia paeiliui keisti. Nauja injekcija atliekama mažiausiai 2,5 cm atstumu nuo prieš tai buvusios injekcijos vietos, niekada neleidžiant tose srityse, kur oda sumušta, jautri, paraudusi ar sukiutėjusi.

Paruošus, suspensijos filtruoti negalima. Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Pažengę piktybiniai kepenų navikai (žr. 4.4 skyrių).

Žindymas (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Toksinis poveikis kraujui

Gydymas azacitidinu yra susijęs su anemija, neutropenija ir trombocitopenija, ypač pirmųjų 2 ciklų metu (žr. 4.8 skyrių). Prieš pradėdant gydymą ir tada, kai reikia, rečiausiai kartą prieš kiekvieną gydymo ciklą, reikia atlikti bendrą kraujo tyrimą, stebint atsaką ir toksinį poveikį. Pavartojus rekomenduojamą pirmojo gydymo ciklo dozę, kitų ciklų metu dozė turi būti mažinama arba jos vartojimas atidedamas, atsižvelgiant į didžiausio sumažėjimo rodmenis ir kraujo atsaką (žr. 4.2 skyrių). Pacientams reikia patarti nedelsiant pranešti apie trumpalaikį karščiavimą. Pacientams ir gydytojams taip pat patariama stebėti, ar neatsiranda kraujavimo požymių ir simptomų.

Sutrikusi kepenų funkcija

Oficialių tyrimų su pacientais, kurių kepenų funkcija sutrikusi, atlikta nebuvo. Buvo gauta pranešimų apie progresuojančios hepatinės komos ir mirties atvejus vartojant azacitidiną pacientams, kurių organizme dėl metastazinės ligos yra didelis navikinio audinio kiekis, ypač tais atvejais, kai pradinis albumino koncentracija serume buvo < 30 g/l. Azacitidino negalima vartoti pacientams, kurie serga pažengusiais piktybiniais kepenų navikais (žr. 4.3 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Buvo gauta pranešimų apie pacientų, kurie buvo gydomi į veną vartojamu azacitidinu kartu su kitais chemoterapiniais preparatais, inkstų veiklos sutrikimus – nuo padidėjusios kreatinino koncentracijos serume iki inkstų nepakankamumo ir mirties. Be to, 5 tiriamiesiems, sergantiems lėtine mielogenine leukemija (LML), gydytiems azacitidinu ir etopozidu, išsivystė inkstų tubulinė acidozė, kuri apibūdinama kaip hidrokarbonatų koncentracijos serume sumažėjimas iki < 20 mmol/l, susijęs su šarminiu šlapimu ir hipokalemija (kalio koncentracija serume < 3 mmol/l). Jei be aiškios priežasties sumažėja hidrokarbonatų (< 20 mmol/l) arba padidėja kreatinino arba urėjos koncentracija serume, reikia mažinti dozę arba atidėti jos vartojimą (žr. 4.2 skyrių).

Pacientus reikia informuoti, kad apie oliguriją ir anuriją būtina nedelsiant pranešti sveikatos priežiūros specialistui.

Nors kliniškai reikšmingų nepageidaujamų reakcijų dažnio skirtumų tarp tiriamųjų, kurių inkstų veikla yra normali, ir kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, nenustatyta, pacientus, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikia nuolat atidžiai stebėti dėl toksinio poveikio, nes azacitidinas ir (arba) jo metabolitai pirmiausia išskiriami per inkstus (žr. 4.2 skyrių).

Laboratoriniai tyrimai

Prieš pradėdant gydymą ir prieš kiekvieną gydymo ciklą reikia atlikti kepenų funkcijos tyrimus ir nustatyti kreatinino bei hidrokarbonatų koncentraciją serume. Prieš pradėdant gydymą ir tada, kai reikia stebėti atsaką ir toksinį poveikį, bet ne rečiau kaip kartą prieš kiekvieną gydymo ciklą, reikia atlikti bendrą kraujo tyrimą, taip pat žr. 4.8 skyrių.

Širdies ir plaučių ligos

Pacientai, kurie anksčiau sirgo sunkiu staziniu širdies nepakankamumu, kliniškai nestabilia širdies liga ar plaučių liga, nebuvo įtraukti į pagrindžiamuosius registracinius tyrimus (AZA PH GL 2003 CL 001 ir AZA-AML-001), todėl azacitidino saugumas ir veiksmingumas šiems pacientams neiširti. Neseniai gauti klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo pacientai, kurie anksčiau sirgo širdies ir kraujagyslių arba plaučių liga, duomenys parodė reikšmingai padidėjusį širdies reiškinį dažnį vartojant azacitidiną (žr. 4.8 skyrių). Todėl patartina šiems pacientams azacitidiną skirti atsargiai. Reikia apsvarstyti galimybę įvertinti širdies ir plaučių būklę prieš gydymą ir gydymo metu.

Nekrozuojantis fascitas

Azacitidinu gydomiems pacientams nustatytas nekrozuojantis fascitas, kai kurie atvejai baigėsi mirtimi. Pacientams, kuriems pasireiškia nekrozuojantis fascitas, reikia nutraukti gydymą azacitidinu ir skubiai pradėti atitinkamą gydymą.

Naviko lizės (irimo) sindromas

Naviko irimo sindromo rizika yra tiems pacientams, kuriems prieš gydymą navikas yra labai proliferavęs. Šiuos pacientus būtina stebėti ypač atidžiai ir imtis reikiamų atsargumo priemonių.

Diferenciacijos sindromas

Buvo pranešimų apie diferenciacijos sindromo (taip pat žinomo kaip retino rūgšties sindromas) pasireiškimo atvejus pacientams, vartojantiems injekcinį azacitidiną. Diferenciacijos sindromas gali būti mirtinas, o simptomai ir klinikiniai požymiai apima kvėpavimo sutrikimą (respiracinį distresą), plaučių infiltratus, karščiavimą, išbėrimą, plaučių edemą, periferinę edemą, greitą svorio augimą, skystį pleuros ertmėje, skystį perikardo ertmėje, hipotenziją ir inkstų funkcijos sutrikimą (žr. 4.8 skyrių). Vos pasireiškus simptomams ar požymiams, leidžiantiems įtarti diferenciacijos sindromą, reikia gydyti didelėmis i.v. leidžiamų kortikosteroidų dozėmis ir stebėti hemodinamiką. Injekcinio azacitidino vartojimą reikia laikinai nutraukti, kol simptomai išnyks, o gydymą atnaujinus, laikytis atsargumo priemonių.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Remiantis tyrimų *in vitro* duomenimis, azacitidinas metabolizuojamas nedalyvaujant citochromo P450 izofermentams (CYP), UDF-gliukuronoziltransferazėms (UGT), sulfotransferazėms (SULT) ir gliutinationo transferazėms (GST); todėl manoma, kad sąveika su šiais metabolizuojančiais fermentais *in vivo* nėra tikėtina.

Klinikai reikšmingas citochromo P450 fermentus slopinantis ar sužadinantis azacitidino poveikis nėra tikėtinas (žr. 5.2 skyrių).

Oficialių vaistinių preparatų sąveikos su azacitidinu klinikinių tyrimų neatlikta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys. Vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingos moterys ir vyrai turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui mažiausiai 6 mėnesius. Vyrams patariama neplanuoti apvaisinimo, kol bus taikomas gydymas, jie turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui mažiausiai 3 mėnesius.

Nėštumas

Reikiamų duomenų apie azacitidino vartojimą nėštumo metu nėra. Su pelėmis atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Remiantis tyrimų, atliktų su gyvūnais, duomenimis ir veikimo mechanizmu, azacitidino negalima vartoti nėštumo metu, ypač pirmuoju trimestru, nebent tai būtina. Kiekvienu individualiu atveju reikia pasverti gydymo naudą ir galimą riziką vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar azacitidinas ir jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Gydymo azacitidinu metu žindyti draudžiama, nes žindomam kūdikiui gali pasireikšti sunkios nepageidaujamos reakcijos.

Vaisingumas

Žmonių tyrimų duomenų apie azacitidino poveikį vaisingumui nėra. Atliekant tyrimus su gyvūnais nustatytas nepageidaujamos azacitidino vartojimo reakcijos, veikiančios patinų vaisingumą (žr. 5.3 skyrių). Prieš pradėdant gydymą, pacientams vyrams patartina pasikonsultuoti dėl spermos išsaugojimo.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Azacitidinas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai arba vidutiniškai. Vartojant azacitidiną nustatyti pasireiškusių nuovargio atvejai. Todėl vairuojant ar valdant mechanizmus rekomenduojama būti atsargiems.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Suaugusiųjų, sergančių MDS, LMML ir ŪML (20-30 % blastų kaulų čiulpuose), populiacija
Nepageidaujamos reakcijos, kurios galimai ar tikėtina buvo susiję su azacitidino vartojimu, pasireiškė 97 % pacientų.

Dažniausiai pasitaikiusios sunkios nepageidaujamos reakcijos, nustatytos pagrindinio tyrimo metu (AZA PH GL 2003 CL 001), buvo febrilinė neutropenija (8,0 %) ir anemija (2,3 %), kurios taip pat buvo nustatytos papildomų tyrimų metu (CALGB 9221 ir CALGB 8921). Kitos sunkios nepageidaujamos reakcijos, nustatytos šių 3 tyrimų metu, buvo tokios infekcinės ligos kaip neutropeninis sepsis (0,8 %) ir pneumonija (2,5 %) (kai kurios baigėsi mirtimi), trombocitopenija (3,5 %), padidėjusio jautrumo reakcijos (0,25 %) ir kraujavimas (pvz., kraujavimas į galvos smegenis [0,5 %], kraujavimas iš virškinimo trakto [0,8 %] ir intrakranijinis kraujavimas [0,5 %]).

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, gydant azacitidinu, buvo hematologinės reakcijos (71,4 %), įskaitant trombocitopeniją, neutropeniją ir leukopeniją (paprastai 3–4 laipsnio), virškinimo trakto sutrikimai (60,6 %), įskaitant pykinimą, vėmimą (paprastai 1-2 laipsnio), ar injekcijos vietos reakcijos (77,1 %, paprastai 1–2 laipsnio).

65 metų ar vyresnių suaugusiųjų, sergančių ŪML, esant > 30 % blastų kaulų čiulpuose, populiacija
Dažniausiai pasitaikiusios sunkios nepageidaujamos reakcijos (≥ 10 %), nustatytos tyrimo AZA-AML-001 metu azacitidinu gydytoje grupėje, buvo febrilinė neutropenija (25,0 %), pneumonija (20,3 %) ir karščiavimas (10,6 %). Kitos rečiau nustatytos sunkios nepageidaujamos reakcijos azacitidinu gydytoje grupėje buvo sepsis (5,1 %), anemija (4,2 %), neutropeninis sepsis (3,0 %), šlapimo takų infekcija (3,0 %), trombocitopenija (2,5 %), neutropenija (2,1 %), celiulitas (2,1 %), svaigulys (2,1 %) ir dusulys (2,1 %).

Dažniausios (≥ 30 %) nepageidaujamos reakcijos, gydant azacitidinu, buvo virškinimo trakto sutrikimai, įskaitant vidurių užkietėjimą (41,9 %), pykinimą (39,8 %) ir viduriavimą (36,9 %; paprastai 1-2 laipsnio), bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai, įskaitant karščiavimą (37,7 %; paprastai 1-2 laipsnio) ir hematologiniai reiškiniai, įskaitant febrilinę neutropeniją (32,2 %) ir neutropeniją (30,1 %; paprastai 3-4 laipsnio).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau esančioje 1 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, susijusios su gydymu azacitidinu, nustatytos MDS ir ŪML pagrindinių klinikinių tyrimų ir stebėjimo vaistiniam preparatui patekus į rinką metu.

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka. Nepageidaujamos reakcijos lentelėje toliau pateikiamos pagal didžiausią dažnį, nustatytą bet kurio pagrindinio klinikinio tyrimo metu.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos azacitidinu gydomiems pacientams, sergantiems MDS ar ŪML (klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinką)

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos	pneumonija* (įskaitant bakterinę, virusinę ir grybelinę), nazofaringitas	sepsis* (įskaitant bakterinį, virusinį ir grybelinį), neutropeninis sepsis*, kvėpavimo takų infekcija (įskaitant viršutinių takų ir bronchitą), šlapimo takų infekcija, celiulitas, divertikulitas, burnos grybelinė infekcija, sinusitas, faringitas, rinitas, <i>herpes simplex</i> infekcija, odos infekcija			nekrozuojantis fascitas*
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)					diferenciacijos sindromas*, a
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	febrilinė neutropenija*, neutropenija, leukopenija, trombocitopenija, anemija	pancitopenija*, kaulų čiulpų nepakankamumas			
Imuninės sistemos sutrikimai			padidėjusio jautrumo reakcijos		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	anoreksija, sumažėjęs apetitas, hipokalemija	Dehidratacija		naviko lizės sindromas	
Psichikos sutrikimai	nemiga	sumišimo būseną, nerimas			
Nervų sistemos sutrikimai	svaigulys, galvos skausmas	intrakranijinis kraujavimas*, apalpimas, mieguistumas, letargija			

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Dažnis nežinomas
Akių sutrikimai		akių kraujosruva, junginės kraujosruva			
Širdies sutrikimai		perikardo efuzija	perikarditas		
Kraujagyslių sutrikimai		hipotenzija*, hipertenzija, ortostatinė hipotenzija, hematoma			
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	dusulys, kraujavimas iš nosies	pleuros efuzija, dusulys dėl fizinio krūvio, ryklės ir gerklų skausmas		intersticinė plaučių liga	
Virškinimo trakto sutrikimai	viduriavimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas, pykinimas, pilvo skausmas (įskaitant viršutinės pilvo dalies skausmą ir pilvo diskomfortą)	kraujavimas iš virškinimo trakto* (įskaitant kraujavimą iš burnos), hemorojinis kraujavimas, stomatitas, kraujavimas iš dantenų, dispepsija			
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			kepenų nepakankamumas*, progresuojanti hepatinė koma		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	petechijos, niežėjimas (įskaitant generalizuotą niežėjimą), išbėrimas, ekchimozė	purpura, alopecija, dilgėlinė, eritema, makulinis bėrimas	ūminė febrilinė neutrofilinė dermatozė, gangreninė pioderma		odos vaskulitas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	sąnarių skausmas, raumenų ir kaulų skausmas (įskaitant nugaros, kaulų ir galūnių skausmą)	raumenų spazmai, mialgija			

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Dažnis nežinomas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		inkstų nepakankamumas*, hematurija, padidėjusi kreatinino koncentracija serume	inkstų kanalėlių acidozė		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	karščiavimas*, nuovargis, astenija, krūtinės skausmas, injekcijos vietos paraudimas, injekcijos vietos skausmas, injekcijos vietos reakcija (nepatikslinta)	mėlynė, hematoma, sukietėjimas, išbėrimas, niežėjimas, uždegimas, spalvos pasikeitimas, mazgelis ir kraujavimas (injekcijos vietoje), negalavimas, drebulys, kateterio vietos kraujavimas		injekcijos vietos nekrozė (injekcijos vietoje)	
Tyrimai	svorio sumažėjimas				

* = retai nustatyti mirties atvejai

^a = žr. 4.4 skyrių

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Nepageidaujamos kraujo reakcijos

Dažniausiai nustatytos ($\geq 10\%$) hematologinės nepageidaujamos reakcijos, susijusios su gydymu azacitidinu, buvo anemija, trombocitopenija, neutropenija, febrilinė neutropenija ir leukopenija ir kt., jos paprastai buvo 3 arba 4 laipsnio. Šių atvejų rizika yra didesnė pirmųjų 2 ciklų metu, po to jie rečiau pasitaiko pacientams, kurių kraujas atsistato. Dauguma nepageidaujamų kraujo reakcijų buvo kontroliuojamos, atliekant įprastinį bendro kraujo tyrimo stebėjimą ir atidedant azacitidino vartojimą kitame cikle; profilaktikai vartojant antibiotikų ir (arba) sustiprinančių augimo faktorių (pvz., G-KSF) neutropenijos atveju bei kraujo transfuzijas anemijos arba trombocitopenijos atvejais, jei to reikėjo.

Infekcijos

Dėl mieloidinių ląstelių slopinimo gali išsivystyti neutropenija ir padidėti infekcijos rizika. Gauta pranešimų apie pacientų, kurie vartojo azacitidino, sunkias nepageidaujamas reakcijas, pvz., sepsį, įskaitant neutropeninį sepsį ir pneumoniją; kai kurios iš jų baigėsi mirtimi. Infekcijas galima gydyti neutropenijos atveju vartojant vaistinių preparatų nuo infekcijos ir sustiprinančių augimo faktorių (pvz., G-KSF).

Kraujavimas

Pacientams, kurie gydomi azacitidinu, gali prasidėti kraujavimas. Gauta pranešimų apie sunkias nepageidaujamas reakcijas, pvz., kraujavimą iš virškinimo trakto, intrakranialinį kraujavimą. Pacientus, ypač tuos, kuriems anksčiau buvo nustatyta arba dėl gydymo atsirado trombocitopenija, reikia stebėti dėl kraujavimo požymių ir simptomų atsiradimo.

Padidėjęs jautrumas

Gauta pranešimų apie sunkias padidėjusio jautrumo reakcijas, pasireiškusias pacientams, gydomiems azacitidinu. Anafilaktoidinės reakcijos atveju gydymą azacitidinu reikia nedelsiant nutraukti ir taikyti tinkamą simptominių gydymą.

Odos ir poodinio audinio nepageidaujamos reakcijos

Dauguma nepageidaujamų odos ir poodinio audinio reakcijų buvo susiję su injekcijos vieta. Pagrindžiamųjų tyrimų metu dėl šių nepageidaujamų reakcijų nebuvo sustabdytas gydymas azacitidinu ar sumažinta azacitidino dozė. Dauguma nepageidaujamų reakcijų įvyko pirmųjų 2 gydymo ciklų metu; vėlesniuose cikluose stebėta jų mažėjimo tendencija. Tokioms nepageidaujamoms poodinio audinio reakcijoms, kaip injekcijos vietos išbėrimas, uždegimas ar niežėjimas, išbėrimas, paraudimas ir odos pakenkimas gali prireikti gydymo kitais vaistiniais preparatais, pavyzdžiui, antihistamininiais vaistiniais preparatais, kortikosteroidų preparatais ir nesteroidiniais vaistiniais preparatais nuo uždegimo (NVNU). Šias odos reakcijas reikia atskirti nuo minkštųjų audinių infekcijų, kartais pasireiškiančių injekcijos vietoje. Vaistiniam preparatui esant rinkoje gauta pranešimų apie azacitidino sukeltas minkštųjų audinių infekcijas, įskaitant celiulitą ir nekrozuojantį fascitą, kurie retais atvejais baigėsi mirtimi. Kaip gydyti infekcines nepageidaujamas reakcijas žr. 4.8 skyriuje „Infekcijos“.

Virškinimo trakto nepageidaujamos reakcijos

Dažniausiai pasireiškusios virškinimo trakto nepageidaujamos reakcijos, susijusios su gydymu azacitidinu, buvo vidurių užkietėjimas, viduriavimas, pykinimas ir vėmimas. Šios nepageidaujamos reakcijos buvo gydomos simptomiškai, skiriant vaistinių preparatų nuo pykinimo ir vėmimo, vaistinių preparatų nuo viduriavimo bei vidurius laisvinančių ir (arba) išmatas minkštinančius vaistinių preparatų nuo vidurių užkietėjimo.

Inkstų nepageidaujamos reakcijos

Pacientams, gydytiems azacitidinu, pasireiškė inkstų sutrikimai: nuo padidėjusios kreatinino koncentracijos serume ir hematurijos iki inkstų kanalėlių acidozės, inkstų nepakankamumo ir mirties (žr. 4.4 skyrių).

Kepenų nepageidaujamos reakcijos

Pacientams, kuriems dėl metastazinės ligos buvo didelė naviko masė, gydymo azacitidinu laikotarpiu pasireiškė kepenų nepakankamumas, progresuojanti hepatinė koma ir mirtis (žr. 4.4 skyrių).

Širdies reiškiniai

Klinikinio tyrimo, kuriame galėjo dalyvauti pacientai, anksčiau sirgę širdies ir kraujagyslių arba plaučių liga, duomenys parodė padidėjusį širdies reiškinų dažnį azacitidinu gydomiems pacientams, kuriems naujai diagnozuota ŪML (žr. 4.4 skyrių).

Senyvi pacientai

Duomenų apie azacitidino saugumą ≥ 85 metų pacientams yra mažai (tyrime AZA-AML-001 gydyta 14 [5,9 %] ≥ 85 metų pacientų).

Vaikų populiacija

AZA-JMML-001 tyrime 28 vaikų populiacijos pacientai (nuo 1 mėnesio iki mažiau negu 18 metų) buvo gydomi azacitidinu dėl MDS ($n = 10$) arba jaunatvinės (juvenilinės) mielomonocitinės leukemijos (JMML) ($n = 18$) (žr. 5.1 skyrių).

Visiems 28 pacientams pasireiškė bent vienas nepageidaujamas reiškinys, o 17 (60,7 %) – bent vienas su gydymu susijęs nepageidaujamas reiškinys. Nepageidaujami reiškiniai, apie kuriuos pranešta dažniausiai, visoje vaikų populiacijoje buvo karščiavimas, hematologiniai reiškiniai, įskaitant anemiją, trombocitopeniją ir febrilinę neutropeniją, ir virškinimo trakto sutrikimai, įskaitant vidurių užkietėjimą ir vėmimą.

Trys (3) tiriamieji patyrė gydymo metu atsiradusį reiškinį, dėl kurio reikėjo nutraukti vaistinio preparato vartojimą (karščiavimą, ligos progresavimą ir pilvo skausmą).

Tyrime AZA-AML-004 7 pacientai vaikai (nuo 2 iki 12 metų amžiaus) buvo gydyti azacitidinu nuo ŪML molekulinio atkryčio po pirmosios visiškios remisijos [VR1] (žr. 5.1 skyrių).

Visi 7 pacientai patyrė bent vieną su gydymu susijusį nepageidaujamą reiškinį. Dažniausiai užfiksuoti nepageidaujami reiškiniai buvo neutropenija, pykinimas, leukopenija, trombocitopenija, viduriavimas ir alanino aminotransferazės (ALT) padidėjimas. Du pacientai patyrė su gydymu susijusį reiškinį, dėl kurio teko nutraukti dozės vartojimą (febrilinė neutropenija, neutropenija).

Klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo nedidelis vaikų populiacijos pacientų, gydytų azacitidinu, skaičius, naujų saugumo signalų nenustatyta. Bendrasis saugumo profilis buvo suderinamas su nustatytuoju suaugusiųjų populiacijoje.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu buvo gautas vienas pranešimas apie azacitidino perdozavimą. Pacientui pasireiškė viduriavimas, pykinimas ir vėmimas po to, kai į veną buvo suleista viena, maždaug 290 mg/m² dozė, beveik 4 kartus viršijanti rekomenduojamą pradinę dozę.

Perdozavimo atveju pacientą reikia stebėti, kad kraujo ląstelių skaičius būtų tinkamas, ir taikyti palaikomąjį gydymą, jei to prireiktų. Konkretus priešnuodis perdozavus azacitidino nėra žinomas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplastinės medžiagos, pirimidino analogai, ATC kodas – L01BC07

Veikimo mechanizmas

Manoma, kad azacitidinas turi antineoplazinį poveikį, veikiant daugeliui mechanizmų, įskaitant citotoksinį poveikį nenormalioms hemopoezinėms ląstelėms kaulų čiulpuose ir DNR hipometilinimą. Azacitidino citotoksinis poveikis gali pasireikšti dėl daugelio mechanizmų, įskaitant DNR, RNR ir baltymų sintezės slopinimą, įjungimą į RNR ir DNR bei DNR pakenkimo procesų aktyvavimą. Neproliferaujančios ląstelės yra santykinai nejautrios azacitidinui. Įjungus azacitidiną į DNR, inaktyvinamos DNR metiltransferazės, dėl to pasireiškia DNR hipometilinimas. Normalaus ląstelių ciklo reguliavime dalyvaujančių nenormaliai metilintų genų DNR hipometilinimas, diferenciacijos ir žūties eiga gali sąlygoti pakartotinę genų ekspresiją ir vėžį slopinančių funkcijų, veikiant vėžines ląsteles, atsistatymą. Santykinė DNR hipometilinimo reikšmė, lyginant su citotoksiškumu ir kitokiu azacitidino poveikiu, klinikiniams rezultatams neiširta.

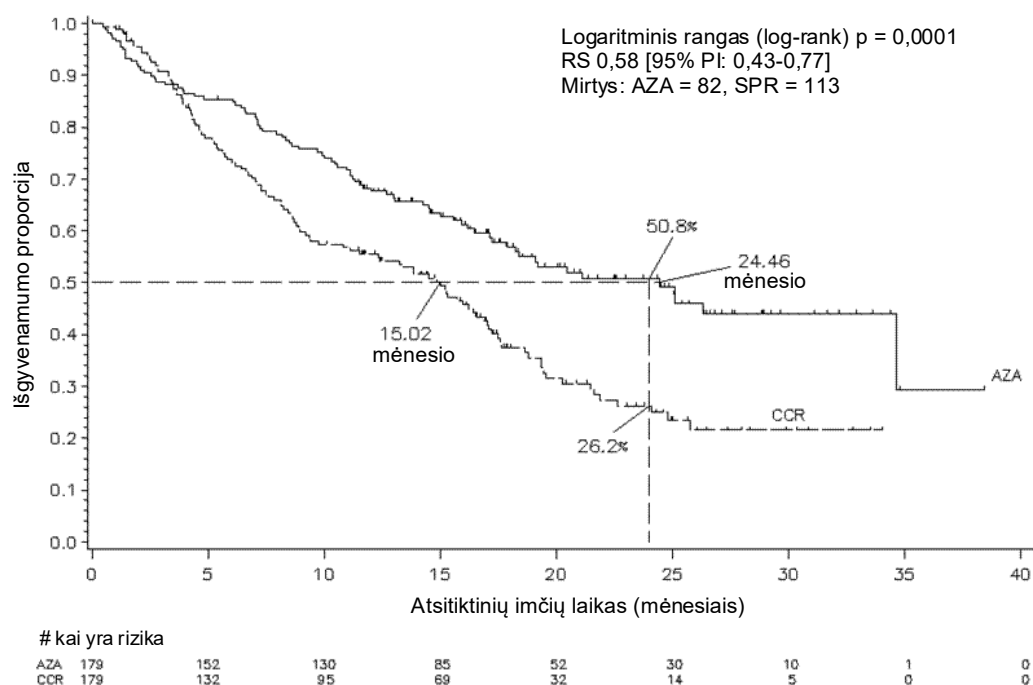
Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Suaugusiųjų populiacija (MDS, LMML ir ŪML [20-30 % blastų kaulų čiulpuose])

Azacitidino veiksmingumas ir saugumas buvo tiriamas atliekant tarptautinį, daugiacentrį, kontroliuojamąjį, atvirą, atsitiktinių imčių, lygiagrečių grupių 3 fazės tyrimą (AZA PH GL 2003 CL 001) su suaugusiais pacientais, kurie sirgo vidutinės 2 ir didelės rizikos MDS pagal Tarptautinę prognostinio vertinimo sistemą (IPSS), refrakterine anemija su blastų pertekliumi (RABP), refrakterine anemija su blastų pertekliumi transformacijos stadijoje (RABP-T) ir modifikuota lėtine mielomonocitine leukemija (mLMML) pagal prancūzų, amerikiečių ir britų (angl. *French American British* – FAB) klasifikacijos sistemą. Sergantieji RABP-T (21-30 % blastų) dabar priskiriami prie sergančiųjų ŪML pagal esamą PSO klasifikacijos sistemą. Azacitidino ir geriausios

palaikomosios priežiūros (GPP, n = 179) grupė buvo lyginama su standartinių priežiūros režimų (SPR) grupėmis. SPR sudarė vien GPP (n = 105), mažos dozės citarabino plus GPP (n = 49) arba standartinės indukcijos terapijos plus GPP (n = 25) grupės. Prieš atsitiktinę atranką pacientus į 1-3 SPR iš anksto atrinko gydytojas. Pacientams buvo paskirtas šis iš anksto parinktas režimas, jeigu jie nebuvo atsitiktinai atrinkti į azacitidino grupę. Įtraukimo kriterijus buvo ir tai, kad pacientui turėjo būti priskirtas „Eastern Cooperative Oncology Group“ (ECOG) įvykdymo 0-2 statusas. Antriniu MDS sergantys pacientai nebuvo įtraukti į tyrimą. Pirminis tyrimo vertinimo kriterijus buvo bendras išgyvenamumas. Kartą per parą buvo leidžiama azacitidino 75 mg/m² dozė po oda 7 dienas iš eilės, po to daroma 21 dienos pertrauka (28 dienų gydymo ciklas); vidutiniškai skiriami 9 ciklai (diapazonas = 1-39), o vidurkis - 10,2 ciklo. Ketinamų gydyti pacientų (angl. *Intent to Treat*) (KG) populiacijos amžiaus mediana buvo 69 metai (nuo 38 iki 88 metų).

358 pacientų (179 azacitidino ir 179 SPR) KG analizėje azacitidino vartojimas buvo susietas su vidutine 24,46 mėnesio išgyvenamumo trukme ir 15,02 mėnesio trukme grupėje tiriamųjų, kuriems buvo skiriamas SPR gydymas, skirtumas — 9,4 mėnesio, sluoksniuotoji logaritminio rango (log-rank) p-reikšmė buvo 0,0001. Šio gydymo poveikio rizikos santykis (RS) buvo 0,58 (95 % PI: 0,43; 0,77). Pacientų, kuriems buvo skiriamas azacitidinas, dvejų metų trukmės išgyvenamumo rodiklis buvo 50,8 %, o pacientų, kuriems buvo skiriama SPR – 26,2 % (p < 0,0001).



Raktiniai žodžiai: AZA = azacitidinas; SPR = standartiniai priežiūros režimai; PI = patikimumo intervalas; RS = rizikos santykis

Azacitidino nauda išgyvenamumui buvo pastovi, nepriklausomai nuo to, koks SPR gydymas buvo pasirinktas (vien tik GPP, nedidelės citarabino dozės plus GPP ar standartinė indukcijos chemoterapija kartu su GPP) kontrolinėje grupėje.

Atliekant IPSS citogenetinių pogrupių analizę, visose grupėse buvo gauti panašūs duomenys, vertinant vidutinį bendrąjį išgyvenamumą (gera, vidutinė, bloga citogenetika, įskaitant monosomiją 7).

Analizuojant amžiaus pogrupius, pastebėtas vidutinio bendrojo išgyvenamumo laiko pailgėjimas visose grupėse (< 65 metų, ≥ 65 metų ir ≥ 75 metų).

Azacitidino skyrimas gydymui buvo susijęs su vidutine laiko iki mirties trukme arba trukme iki ligos transformacijos į ŪML - 13,0 mėnesių lyginant su 7,6 mėnesio grupėje tų, kuriems buvo skiriamas

SPR gydymas, pagerėjimas - 5,4 mėnesio, sluoksniuotoji logaritminio rango (log-rank) p-reikšmė – buvo 0,0025.

Gydymas azacitidinu taip pat buvo susijęs su citopenijos ir susijusių simptomų sumažėjimu. Gydymui paskyrus azacitidino, sumažėjo eritrocitų ir trombocitų transfuzijų poreikis. Azacitidino grupės pacientų, kurie tyrimo pradžioje buvo priklausomi nuo eritrocitų transfuzijų, grupėje 45,0 % iš jų tapo nebeprisilausomi nuo eritrocitų transfuzijų visą gydymo laikotarpį, lyginant su 11,4 % pacientų kombinuoto SPR grupėje (statistiškai patikimai ($p < 0,0001$) skirtumas - 33,6 % (95 % PI: 22,4; 44,6)). Pacientų, kurie tyrimo pradžioje buvo priklausomi nuo eritrocitų transfuzijų ir tapo neprisilausomi, tarpe vidutinė neprisilausymo nuo eritrocitų transfuzijų trukmė azacitidino grupėje buvo 13 mėnesių.

Atsaką vertino tyrėjas arba neprisilausomas peržiūros komitetas (NPK). Bendrasis atsakas (visiška remisija [VA] + dalinė remisija [DA]), kurį nustatė tyrėjas, azacitidino grupėje buvo 29 %, o kombinuotoje SPR grupėje - 12 % ($p = 0,0001$). Bendrasis atsakas (VA + DA), kurį nustatė NPK AZA PH GL 2003 CL 001 tyrimo metu, azacitidino grupėje buvo 7 % (12/179), lyginant su kombinuota SPR grupe - 1 % (2/179) ($p = 0,0113$). NPK ir tyrėjo atsako vertinimo skirtumai atsirado dėl Tarptautinės darbo grupės (TDG) kriterijų, pagal kuriuos reikia gerinti periferinio kraujo ląstelių skaičių ir išlaikyti šį pagerėjimą mažiausiai 56 dienas. Išgyvenamumo nauda taip pat įrodyta tiriant tuos pacientus, su kuriais po gydymo azacitidinu nebuvo gautas visiškas (dalinis) atsakas. NPK nustatė, kad hematologinis pagerėjimas (ryškus ar neryškus) buvo pasiektas 49 % pacientų, kurie buvo gydomi azacitidinu, lyginant su 29 % pacientų, kuriems buvo paskirtas kombinuotas SPR ($p < 0,0001$).

Pacientų, kuriems tyrimo pradžioje buvo stebima viena ar kelios citogenetinės anomalijos, tarpe procentinė dalis tų, kurių citogenetinis atsakas buvo ryškus, buvo panaši tiek azacitidino, tiek SPR grupėse. Neryškus citogenetinis atsakas buvo statistiškai patikimai ($p = 0,0015$) didesnis azacitidino grupėje (34 %), lyginant su kombinuoto SPR grupe (10 %).

65 metų ar vyresnių suaugusiųjų, sergančių ŪML, esant > 30 % blastų kaulų čiulpuose, populiacija
Toliau pateikti rezultatai atspindi ketinamos gydyti populiacijos duomenis, gautus AZA-AML-001 tyrimo metu (patvirtintą indikaciją žr. 4.1 skyriuje).

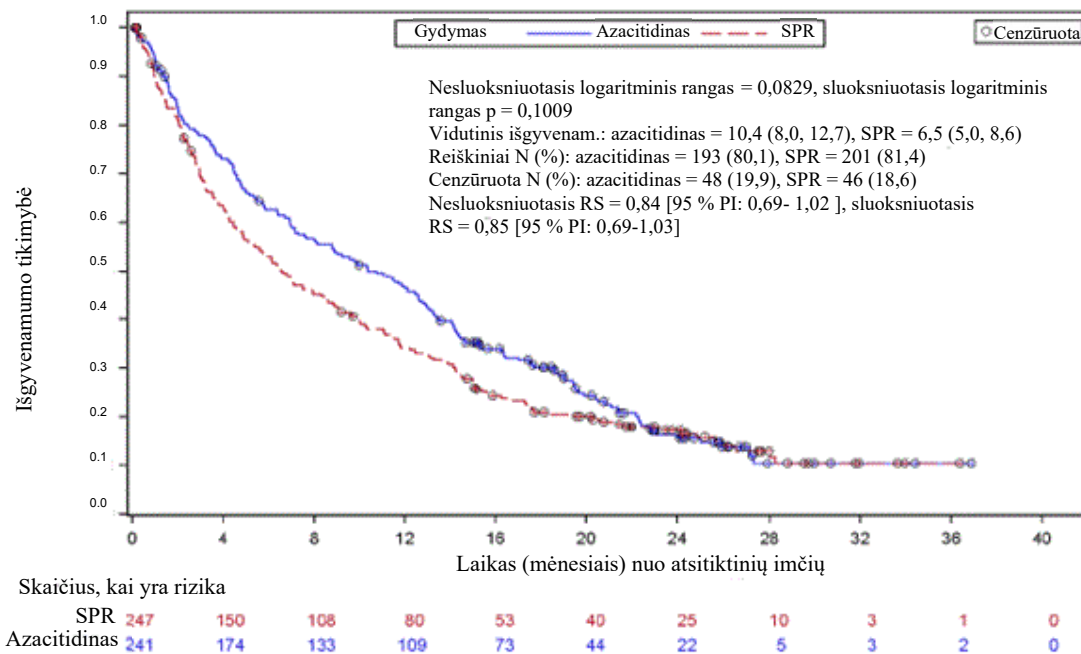
Azacitidino veiksmingumas ir saugumas buvo tiriamas atliekant tarptautinį, daugiacentrį, kontroliuojamąjį, atvirą, lygiagrečių grupių 3 fazės tyrimą, kuriame dalyvavo 65 metų ir vyresni pacientai, kuriems naujai diagnozuota *de novo* arba antrinė ŪML, esant > 30 % blastų kaulų čiulpuose pagal PSO klasifikaciją, kuriems negali būti taikoma hemopoezinių kamieninių ląstelių transplantacija (HKLT). Azacitidino ir geriausios palaikomosios priežiūros (GPP, $n = 241$) grupė buvo lyginama su standartinių priežiūros režimų (SPR) grupėmis. SPR sudarė vien tik GPP ($n = 45$), nedidelės citarabino dozės plius GPP ($n = 158$) arba standartinės intensyviosios chemoterapijos su citarabinu ir antraciklinu plius GPP ($n = 44$) grupės. Prieš atsitiktinę atranką pacientus į 1 iš 3 SPR iš anksto atrinko gydytojas. Pacientams buvo paskirtas iš anksto parinktas režimas, jeigu jie nebuvo atsitiktinai atrinkti į azacitidino grupę. Įtraukimo kriterijus buvo ir tai, kad pacientui turėjo būti priskirtas „Eastern Cooperative Oncology Group“ (ECOG) įvykdymo 0-2 statusas ir vidutinės arba blogos rizikos citogenetinės anomalijos. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo bendras išgyvenamumas.

Kartą per parą buvo leidžiama 75 mg/m² azacitidino dozė po oda 7 dienas iš eilės, po to daroma 21 dienos pertrauka (28 dienų gydymo ciklas); gydymo mediana 6 ciklai (diapazonas: 1-28), vien tik GPP gydymų pacientų gydymo mediana – 3 ciklai (diapazonas: 1-20), nedidelėmis citarabino dozėmis gydymų pacientų gydymo mediana – 4 ciklai (diapazonas: 1-25) ir standartinė intensyviaja chemoterapija gydymų pacientų gydymo mediana – 2 ciklai (diapazonas: 1-3, indukcinės terapijos ciklas plius 1 arba 2 konsolidacinės terapijos ciklai).

Atskiri pradiniai rodikliai azacitidino ir SPR grupėse buvo panašūs. Tiriamųjų amžiaus mediana buvo 75,0 metai (diapazonas: 64-91 metai), 75,2 % buvo baltosios rasės ir 59,0 % buvo vyrai. Tyrimo pradžioje 60,7 % nustatyta kitaip neapibūdinta ŪML, 32,4 % nustatyta ŪML su pakitimais,

susijusiais su mielodisplazija, 4,1 % – su gydymu susijusios mieloidinės neoplazmos ir 2,9 % – ŪML su besikartojančiomis genetinėmis anomalijomis pagal PSO klasifikaciją.

488 pacientų (241 azacitidino ir 247 SPR) KG analizėje azacitidino vartojimas buvo susietas su vidutine 10,4 mėnesio išgyvenamumo trukme ir 6,5 mėnesio trukme grupėje tiriamųjų, kuriems buvo skiriamas SPR gydymas, skirtumas – 3,8 mėnesio, sluoksniuotoji logaritminio rango (log-rank) p reikšmė buvo 0,1009 (dvipusė). Šio gydymo poveikio rizikos santykis buvo 0,85 (95 % PI = 0,69, 1,03). Pacientų, kuriems buvo skiriamas azacitidino, vienerių metų trukmės išgyvenamumo rodiklis buvo 46,5 %, pacientų, kuriems buvo skiriama SPR, – 34,3 %.



Pagal Kokso proporcingosios rizikos modelį, koreguotą pagal iš anksto nustatytus pradinius prognostinius veiksnius, nustatyta, kad RS vartojant azacitidino ir SPR buvo 0,80 (95 % PI = 0,66, 0,99; $p = 0,0355$).

Be to, nors tyrimas ir neturėjo statistinės galios statistiškai reikšmingam skirtumui įrodyti lyginant azacitidino ir iš anksto parinkto SPR gydymo grupes, azacitidino gydytų pacientų išgyvenamumo trukmė buvo ilgesnė nei taikant SPR gydymą (vien tik GPP, nedidelės citarabino dozės plius GPP) ir buvo panaši kaip taikant standartinę intensyviąją chemoterapiją kartu su GPP.

Visuose iš anksto numatytuose pogrupiuose – amžius (< 75 metai ir ≥ 75 metai), lytis, rasė, ECOG įvykdymo statusas (0 arba 1 ir 2), citogenetinė rizika tyrimo pradžioje (vidutinė ir bloga), geografinis regionas, PSO ŪML klasifikacija (įskaitant ŪML su pakitimais, susijusiais su mielodisplazija), bendras leukocitų skaičius (WBC) tyrimo pradžioje ($\leq 5 \times 10^9/l$ ir $> 5 \times 10^9/l$), blastų kaulų čiulpuose kiekis tyrimo pradžioje ($\leq 50\%$ ir $> 50\%$) bei ankstesnis sirgimas MDS] – nustatyta didesnė nauda bendram išgyvenamumui vartojant azacitidino. Keliuose iš anksto numatytuose pogrupiuose bendro išgyvenamumo RS pasiekė statistiškai reikšmingą lygmenį, įskaitant pacientus, kurių citogenetinė rizika buvo bloga, pacientus, sergančius ŪML su pakitimais, susijusiais su mielodisplazija, < 75 metų pacientus, pacientes moteris ir baltaodžius pacientus.

Hematologinį ir citogenetinį atsaką vertino tyrėjas bei nepriklausomas peržiūros komitetas (NPK) ir rezultatai buvo panašūs. Bendrojo atsako dažnis (visiška remisija [VR] + visiška remisija su nevisišku kraujo sudėties atsikūrimu [VRn]), kurį nustatė NPK, buvo 27,8 % azacitidino grupėje ir 25,1 % kombinuoto SPR grupėje ($p = 0,5384$). Pacientams, kuriems pasiekta VR arba VRn, vidutinė remisijos trukmė buvo 10,4 mėnesio (95 % PI = 7,2; 15,2) azacitidinu gydomiems tiriamiesiems ir 12,3 mėnesio (95 % PI = 9,0; 17,0) SPR gydomiems tiriamiesiems. Lyginant su SPR grupe, išgyvenamumo rodiklis buvo geresnis azacitidinu gydytų pacientų, kuriems nebuvo gautas pilnas atsakas.

Gydymas azacitidinu pagerino periferinio kraujo ląstelių skaičių ir sumažino eritrocitų bei trombocitų transfuzijų poreikį. Pacientas buvo laikomas priklausomu nuo eritrocitų ar trombocitų transfuzijos tyrimo pradžioje, jei tiriamajam buvo atliekama viena ar daugiau eritrocitų arba trombocitų transfuzijų atitinkamai per 56 dienas (8 savaites) atsitiktinės atrankos laikotarpiu arba iki jos. Pacientas buvo laikomas nepriklausomu nuo eritrocitų ar trombocitų transfuzijos gydymo

laikotarpiu, jei tiriamajam nebuvo atliekama nė viena eritrocitų arba trombocitų transfuzija atitinkamai per bet kurias 56 dienas iš eilės pranešimo laikotarpiu.

Iš pacientų azacitidino grupėje, kurie tyrimo pradžioje buvo priklausomi nuo eritrocitų transfuzijų, 38,5 % (95 % PI = 31,1; 46,2) tapo nepriklausomi nuo eritrocitų transfuzijų visą gydymo laikotarpį, lyginant su 27,6 % (95 % PI = 20,9; 35,1) pacientų kombinuoto SPR grupėse. Tarp pacientų, kurie tyrimo pradžioje buvo priklausomi nuo eritrocitų transfuzijų ir tapo nepriklausomi, vidutinė nepriklausymo nuo eritrocitų transfuzijų trukmė azacitidino grupėje buvo 13,9 mėnesio, SPR grupėje tai nebuvo pasiekta.

Iš pacientų azacitidino grupėje, kurie tyrimo pradžioje buvo priklausomi nuo trombocitų transfuzijų 40,6% (95 % PI = 30,9; 50,8) tapo nepriklausomi nuo trombocitų transfuzijų visą gydymo laikotarpį, lyginant su 29,3% (95 % PI = 19,7; 40,4) pacientų kombinuoto SPR grupėse. Tarp pacientų, kurie tyrimo pradžioje buvo priklausomi nuo trombocitų transfuzijų ir tapo nepriklausomi, nepriklausymo nuo trombocitų transfuzijų trukmės mediana azacitidino grupėje buvo 10,8 mėnesio, SPR grupėje ji buvo 19,2 mėnesio.

Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė (angl. *Health-Related Quality of Life*, HRQoL) buvo vertinama naudojant Europos vėžio mokslinių tyrimų ir gydymo organizacijos gyvenimo kokybės klausimyną (angl. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire*, EORTC QLQ-C30). Galima analizuoti visos klinikinių tyrimų populiacijos HRQoL duomenis. Nors analizė yra ribota, turimi duomenys rodo, kad gydymo azacitidinu metu pacientams gyvenimo kokybė reikšmingai nepablogėja.

Vaikų populiacija

Tyrimas AZA-JMML-001 buvo 2 fazės, tarptautinis, daugiacentris, atviras tyrimas, kurio tikslas buvo įvertinti azacitidino farmakokinetiką, farmakodinamiką, saugumą ir aktyvumą prieš HKLT vaikams, sergantiems naujai diagnozuota pažengusia MDS arba JMML. Pagrindinis klinikinio tyrimo tikslas buvo įvertinti azacitidino poveikį atsako dažniui 3 ciklo 28 dieną.

Pacientai (MDS, n = 10; JMML, n = 18, nuo 3 mėnesių iki 15 metų; 71 % vyrų) buvo gydomi 75 mg/m² azacitidino į veną kiekvieną dieną 1–7 dienomis 28 dienų cikle ne mažiau kaip 3 ciklais ir ne daugiau kaip 6 ciklais.

Įtraukimas į MDS tyrimo grupę buvo nutrauktas po 10 MDS sergančių pacientų, nes nebuvo veiksmingumo: šiems 10 pacientų neužfiksuota patvirtintų atsakų.

Į JMML tyrimo grupę buvo įtraukti 18 pacientų (13 *PTPN11*, 3 *NRAS*, 1 *KRAS* somatinių mutacijų ir 1 klinikinė 1 tipo neurofibromatozės diagnozė [*NFI*]). Šešiolika pacientų baigė 3 gydymo ciklus, o 5 iš jų – 6 ciklus. Iš viso 11 JMML pacientų buvo patyrę klinikinį atsaką 3 ciklo 28 dieną. Iš šių 11 tiriamųjų 9 (50 %) tiriamiesiems buvo patvirtintas klinikinis atsakas (3 tiriamiesiems, kuriems nustatytas CRCR, ir 6 tiriamiesiems, kuriems nustatytas KNL). Iš JMML pacientų, gydytų azacitidine grupėje, 7 (43,8 %) pacientams buvo nustatytas ilgalaikis trombocitų atsakas (jų skaičius $\geq 100 \times 10^9/l$), o 7 (43,8 %) pacientams reikėjo atlikti perpylimą HKLT metu. 17/18 pacientų perėjo prie HKLT.

Dėl tyrimo plano (mažas pacientų skaičius ir įvairūs klaidinantys veiksniai) iš šio klinikinio tyrimo negalima daryti išvados, ar azacitidinas prieš HKLT pagerino JMML sergančių pacientų išgyvenamumą.

Tyrimas AZA-AML-004 buvo 2 fazės, daugiacentris, atviras tyrimas, skirtas įvertinti azacitidino saugumą, farmakodinamiką ir veiksmingumą, palyginti su jokio vėžio gydymo netaikymu vaikams ir jauniems suaugusiesiems, sergantiems ŪML ir patyrusiems molekulinių atkryti po VR1.

Septyni pacientai (amžiaus mediana – 6,7 metų (intervalas nuo 2 iki 12 metų); 71,4 % vyriškos lyties) buvo gydomi į veną leidžiama 100 mg/m² azacitidino doze, vartojama kasdien 1–7 dienomis per kiekvieną 28 dienų ciklą, ne ilgiau kaip 3 ciklus.

84 dieną penki pacientai įvertinti kaip minimalios liekamosios ligos (MLL), 4 pacientai pasiekė molekulinę stabilizaciją ($n = 3$) arba molekulinį pagerėjimą ($n = 1$), o 1 pacientas patyrė klinikinį atkrytį. Šešioms iš 7 pacientų (90 % (95 % PI = 0,4, 1,0), gydytų azacitidinu, atlikta hematopoetinių kamieninių ląstelių transplantacija (HKLT).

Dėl mažo imties dydžio azacitidino veiksmingumas ŪML sergantiems vaikams negali būti nustatytas. Žr. 4.8 skyrių dėl saugumo informacijos.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Po vienkartinės 75 mg/m² dozės injekcijos po oda azacitidinas buvo greitai absorbuojamas, maksimali 750 ± 403 ng/ml koncentracija plazmoje buvo pasiekta po dozės paskyrimo praėjus 0,5 valandos (pirmasis mėginių ėmimo laikas). Absoliutus azacitidino biologinis prieinamumas po to, kai jis buvo suleistas po oda (vienkartinės 75 mg/m² dozės), lyginant su tuo, kai buvo leidžiama į veną, buvo apie 89 %, įvertinus po kreive esantį plotą (AUC).

Suleidus 25-100 mg/m² azacitidino dozę po oda, po kreive esantis plotas ir maksimali koncentracija plazmoje ($C_{\max}$) buvo maždaug proporcingi.

Pasiskirstymas

Po dozės vartojimo į veną vidutinis pasiskirstymo tūris buvo 76 ± 26 l, sisteminis klirensas rodiklis buvo 147 ± 47 l/val.

Biotransformacija

Remiantis *in vitro* duomenimis, manoma, kad azacitidinas nėra metabolizuojamas dalyvaujant citochromo P450 izofermentams (CYP), UDF-gliukuronoziltransferazėms (UGT), sulfotransferazėms (SULT) ir gliutatio transferazėms (GST).

Vyksta azacitidino spontaninė hidrolizė ir deaminimas, kuriuose dalyvauja citidino deaminazė. Žmogaus kepenų S9 frakcijose metabolitų susidarymas vyko nepriklausomai nuo NADPH: tai leidžia manyti, kad azacitidino metabolizme nedalyvavo citochromo P450 izofermentai. Atliekant azacitidino tyrimą *in vitro* su hepatocitų kultūromis paaiškėjo, kad azacitidino koncentracijos nuo 1,0 μM iki 100 μM (t. y., iki apytiksliai 30 kartų didesnių koncentracijų, nei galima gauti klinikoje) neindukuoja CYP 1A2, 2C19 ir 3A4 arba 3A5. Tyrimuose, kurių metu buvo vertinamas eilės P450 izofermentų (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ir 3A4) slopinimas (inhibicija), iki 100 μM azacitidino vykdomo slopinimo nenustatyta. Todėl nėra tikėtina, kad, susidariusi kliniškai reikšmingai azacitidino koncentracijai plazmoje, vyksta CYP fermentų indukcija arba inhibicija.

Eliminacija

Po suleidimo po oda azacitidinas greitai išnyksta iš plazmos, jo vidutinis pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) buvo 41 ± 8 minutės. Kartą per parą 7 dienas leidžiant po oda 75 mg/m² azacitidino, kaupimosi nenustatyta. Išsiskyrimas su šlapimu – pagrindinis azacitidino ir (arba) jo metabolitų eliminacijos būdas. Po to, kai ¹⁴C-azacitidino buvo suleista į veną ir po oda, šlapime buvo aptikta atitinkamai 85 % ir 50 %, išmatose < 1 % radioaktyvių medžiagų.

Ypatingos populiacijos

Kepenų funkcijos sutrikimo (žr. 4.2 skyrių), lyties, amžiaus arba rasės įtaka azacitidino farmakokinetikai oficialiai tirta nebuvo.

Vaikų populiacija

Tyrimo AZA-JMML-001 metu 1 ciklo 7 dieną atlikta 10 MDS ir 18 JMML vaikų populiacijos pacientų farmakokinetikos analizė (žr. 5.1 skyrių). MDS sergančių pacientų vidutinis amžius (intervalas) buvo 13,3 (1,9–15) m. ir 2,1 (0,2–6,9) m. JMML sergančių pacientų.

Į veną suleidus 75 mg/m² dozę, azacitidinas greitai pasiekė $C_{\max}$ per 0,083 valandos tiek MDS, tiek JMML populiacijose. Geometrinis vidutinis $C_{\max}$ buvo 1797,5 ir 1066,3 ng/ml, o geometrinis

vidutinis AUC_{0-∞} buvo 606,9 ir 240,2 ng·val./ ml atitinkamai MDS ir JMML pacientams. Geometrinis vidutinis pasiskirstymo tūris MDS ir JMML tiriamiesiems buvo atitinkamai 103,9 ir 61,1 l. Paaiškėjo, kad bendroji azacitidino ekspozicija plazmoje buvo didesnė MDS tiriamiesiems; tačiau pastebėtas vidutinis ir didelis kintamumas tarp pacientų tiek AUC, tiek C_{max}.

Geometrinis t_{1/2} vidurkis buvo 0,4 ir 0,3 valandos, o geometrinis vidutinis klirensas MDS ir JMML buvo atitinkamai 166,4 ir 148,3 l/val.

Tyrimo AZA-JMML-001 farmakokinetiniai duomenys buvo sujungti ir palyginti su 6 suaugusių asmenų, kuriems MDS buvo suleista 75 mg / m² azacitidino į veną, farmakokinetikos duomenimis AZA 2002-BA-002 tyrime. Po azacitidino suleidimo į veną vidutiniai C_{max} ir AUC_{0-t} suaugusiesiems pacientams ir vaikų populiacijos pacientams buvo panašūs (atitinkamai 2750 ng/ml, palyginti su 2841 ng/ml ir 1025 ng·val/ml, palyginti su 882,1 ng·val./ml).

Tyrimo AZA-AML-004 farmakokinetinė analizė buvo atlikta pagal 6 iš 7 pacientų vaikų, kuriems nustatyta bent viena galima išmatuoti farmakokinetinė koncentracija po dozės (žr. 5.1 skyrių). ŪML pacientų amžiaus mediana (intervalas) buvo 6,7 (2–12) metų.

Po daugkartinių 100 mg/m² dozių stebėti C_{max} ir PPK_{0-tau} geometriniai vidurkiai buvo atitinkamai 1 557 ng/ml ir 899,6 ng·h/ml su dideliu kintamumu tarp pacientų (CV % atitinkamai buvo 201,6 % ir 87,8 %) 1 ciklo 7 dieną. Azacitidinas greitai pasiekė C_{max}, kurio vidutinė trukmė buvo 0,09 val. po suvartojimo į veną, o sumažėjo su 0,38 val geometrinio t_{1/2} vidurkiu per. Klirenso ir pasiskirstymo tūrio geometriniai vidurkiai buvo atitinkamai 127,2 l/h ir 70,2 l.

Farmakokinetinė (azacitidino) ekspozicija stebėta vaikams sergantiems ŪML ir patiriantiems molekulinį atkrytį po CR1 buvo panaši į ekspoziciją, nustatytą iš apibendrintų 10-ies mielodisplaziniu sindromu (MDS) sergančių vaikų ir 18-os mielomonocitine leukemija (PMML) sergančių vaikų duomenų, ir taip pat panaši į MDS sergančių suaugusiųjų azacitidino ekspoziciją.

Sutrikusi inkstų funkcija

Inkstų funkcijos sutrikimas nesukelia reikšmingo poveikio azacitidino farmakokinetikos ekspozicijai po vienkartinės ir daugkartinių injekcijų po oda. Po vienkartinės 75 mg/m² dozės injekcijos po oda tiriamiesiems, kuriems buvo nesunkus, vidutinio sunkumo ir sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, vidutinės ekspozicijos vertės (AUC ir C_{max}) buvo padidėjusios atitinkamai 11-21 %, 15-27 % ir 41-66 %, palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų veikla buvo normali. Tačiau ekspozicija buvo tame pačiame bendrame ekspozicijos intervale, kaip ir tiriamiesiems, kurių inkstų veikla buvo normali. Azacitidiną galima skirti pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, be pradinio dozės koregavimo, jei šie pacientai yra stebimi dėl toksinio poveikio, nes azacitidinas ir (arba) jo metabolitai pirmiausiai išskiriami per inkstus.

Farmakogenomika

Žinomo citidino deaminazės polimorfizmo poveikis azacitidino metabolizmui oficialiai nebuvo tiriamas.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Azacitidinas sukelia tiek genų mutacijas, tiek chromosomų aberacijas bakterijų ir žinduolių ląstelių sistemose *in vitro*. Galimas azacitidino kancerogeniškumas buvo tiriamas su pelėmis ir žiurkėmis. Azacitidinas stimuliuo hematopoezinės sistemos navikus pelių patelėms po to, kai buvo leidžiamas į pilvaplėvės ertmę po 3 kartus per savaitę 52 savaitių laikotarpį. 50 savaitių leidžiant azacitidiną į pilvaplėvės ertmę, padažnėjo limfoproliferacinės sistemos, plaučių, pieno liaukų ir odos navikų atsiradimas. Su žiurkėmis atlikto tumorogeniškumo tyrimo metu nustatytas didesnis sėklidžių navikų atsiradimo dažnis.

Atlikus ankstyvojo embriotoksiškumo tyrimus su pelėmis, nustatytas 44 % intrauterinės embriono žūties dažnis (sustiprėjusi rezorbcija) po vienkartinės azacitidino intraperitoninės injekcijos organų formavimosi metu. Paskyrus azacitidino pelėms iki kietojo gomurio susiformavimo arba

formavimosi metu, nustatytos smegenų vystymosi anomalijos. Žiurkėms azacitidinas nepageidaujamų reakcijų nesukėlė, jei jis buvo vartotas prieš implantaciją, bet jei jis buvo vartotas organogenezės metu, tai jis sukėlė neabejotiną toksinį poveikį embrionui. Žiurkių vaisiaus anomalijos, atsiradusios organogenezės metu, buvo: CNS anomalijos (eksencefalija arba encefalocelė), galūnių anomalijos (mikromelija, šleivapėdystė, sindaktilija, oligodaktilija) ir kitos (mikroftalmija, mikrognatija, skrandžio nesuaugimas, edema ir šonkaulių anomalijos).

Naudojus azacitidino pelių patinams iki poravimosi su negydytomis pelių patelėmis pradžios, stebėtas gebėjimo apvaisinti susilpnėjimas ir atsivestų jauniklių žūtis vėlesnio embrioninio ir postnatalinio vystymosi laikotarpiu. Žiurkių patinams, gavusiems šio vaistinio preparato, sumažėjo sėklidžių ir antiseklidžių masė, sumažėjo spermatozoidų kiekis, apvaisintoms patelėms sumažėjo vaikingumų dažnis, padaugėjo embriono anomalijų atvejų, daugėjo persileidimo atvejų (žr. 4.4 skyrių).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis (E421)

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryto flakono, kuriame yra milteliai
3 metai.

Paruošto vartoti

Nustatyta, kad paruošus Azacitidine Accord injekciniam vandenį, kuris nebuvo laikomas šaldytuve, paruoštas vaistinis preparatas 25 °C temperatūroje yra chemiškai ir fiziškai stabilus 60 minučių, o 2 °C – 8 °C temperatūroje – 8 valandas.

Paruošto vaistinio preparato tinkamumo laiką galima pailginti ruošimui naudojant šaldytuvą (2 °C – 8 °C) laikytą injekcinį vandenį. Šaldytuve (2 °C – 8 °C) laikytame injekciniam vandenį paruoštas vaistinis preparatas 2 °C – 8 °C temperatūroje yra chemiškai ir fiziškai stabilus 22 valandas.

Mikrobiologiniu požiūriu, paruoštą vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Nesuvartojus nedelsiant, už vartojimui tinkamą laikymo laiką ir sąlygas atsako vartotojas. Laikymo laikas neturi būti ilgesnis kaip 8 valandos, esant 2 °C – 8 °C temperatūrai, paruošus injekciniam vandenį, kuris nebuvo laikomas šaldytuve, arba ne ilgesnis kaip 22 valandos, paruošus šaldytuve (2 °C – 8 °C) laikytame injekciniam vandenį.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Neatidaryti flakonai

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Paruošta suspensija

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Bespalvis I tipo stiklo flakonas, kuriame yra 100 mg arba 150 mg azacitidino, sandariai užkimštas butilo gumos kamščiu ir aliuminio plomba su plastikiniu mygtuku.

Pakuotės dydžiai:

1 flakonas, kuriame yra 100 mg azacitidino.

1 flakonas, kuriame yra 150 mg azacitidino.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Saugaus naudojimo rekomendacijos

Azacitidine Accord yra citotoksinis vaistinis preparatas; naudojant bei ruošiant azacitidino suspensiją, kaip ir dirbant su kitomis potencialiai toksinėmis medžiagomis, reikia būti atsargiems. Reikia laikytis tinkamų vaistinių preparatų nuo vėžio ruošimo ir atliekų tvarkymo procedūrų.

Jei paruošto azacitidino patektų ant odos, nedelsdami kruopščiai nuplaukite muilu ir vandeniu. Jei vaistinio preparato patektų ant gleivinės, kruopščiai nuplaukite vandeniu.

Paruošimo procedūra

Azacitidine Accord reikia paruošti injekciniame vandenyje. Paruošto vaistinio preparato tinkamumo laiką galima pailginti ruošimui naudojant šaldytuve (2 °C – 8 °C) laikytą injekcinį vandenį. Informacija apie paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygas pateikta toliau.

1. Reikia pasiruošti šias priemones:
azacitidino flakoną (-us); injekcinio vandens flakoną (-us); nesterilias chirurgines pirštines; alkoholiu suvilgytas servetėles; 5 ml injekcinį švirkštą (-us) su adata (-omis).
2. Į švirkštą reikia įtraukti tinkamą kiekį injekcinio vandens (žr. lentelę toliau), patikrinant, ar išleistas visas švirkšte užsilikęs oras.

Kiekis flakone	Injekcinio vandens kiekis	Galutinė koncentracija
100 mg	4 ml	25 mg/ml
150 mg	6 ml	25 mg/ml

3. Švirkšto, kuriame yra injekcinis vanduo, adata reikia pradurti guminį azacitidino flakono kamštį ir po to į flakoną suleisti injekcinį vandenį.
4. Nuėmus švirkštą ir adatą, flakoną reikia smarkiai papurtyti, kol susidarys vienalytė drumsta suspensija. Paruošus tirpalą, kiekviename suspensijos ml bus 25 mg azacitidino (100 mg/4 ml arba 150 mg/6 ml). Paruoštas vaistinis preparatas yra homogeninė, drumsta suspensija be aglomeratų. Jei suspensijoje yra stambių dalelių ar aglomeratų, ją reikia išmesti. Paruoštos suspensijos nefiltruokite, nes filtruojant gali būti pašalinta veiklioji medžiaga. Reikia atkreipti dėmesį į tai, kad filtrai yra kai kuriuose adapteriuose, antgaliuose ir uždarose sistemose, todėl negalima naudoti tokių sistemų paruošto vaistinio preparato leidimui.
5. Guminį kamštį reikia nuvalyti ir į flakoną įdurti naują švirkštą su adata. Tada reikia apversti flakoną dugnu į viršų, patikrinant, kad adatos galas būtų žemiau skysčio ribos. Stūmoklį reikia patraukti atgal, kad išsitrauktų vaistinio preparato kiekis, kurio reikia tinkamai dozei, užtikrinant, kad būtų išstumtas visas švirkšte užsilikęs oras. Po to reikia iš flakono ištraukti švirkštą su adata, o adatą išmesti.
6. Naują poodinėms injekcijoms skirtą adatą (rekomenduojama 25 dydžio) reikia stipriai pritvirtinti prie švirkšto. Prieš injekciją nereikia nuvalyti adatos, kad sumažėtų vietinių injekcijos vietos reakcijų atsiradimo rizika.
7. Jei reikia daugiau nei 1 flakono, visus aukščiau minėtus suspensijos paruošimo etapus reikia pakartoti. Jei dozei reikia daugiau nei 1 flakono, dozę lygiomis dalimis reikia padalinti (pvz., 150 mg dozė = 6 ml, 2 švirkštai, kurių kiekviename yra po 3 ml). Dėl užsilaikymo flakone ir adatoje, gali nepavykti iš flakono ištraukti visos suspensijos.

8. Dozavimo švirkšto turinys prieš pat suleidžiant turi būti pakartotinai suplakamas. Švirkštui, kuriame yra paruošta suspensija, reikia leisti sušilti iki apytiksiai 20 °C - 25 °C temperatūros apie 30 minučių prieš suleidžiant vaistą. Jei praėjęs laikas yra ilgesnis nei 30 minučių, suspensiją reikia tinkamai sunaikinti ir paruošti naują dozę. Pakartotinai suplakant, energingai pasukiokite švirkštą tarp delnų, kol susidarys vienalytė, drumsta suspensija. Jei suspensijoje yra stambių dalelių ar aglomeratų, ją reikia išmesti.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

Individualios dozės skaičiavimas

Bendrąją dozę, atsižvelgiant į kūno paviršiaus plotą (KPP), galima apskaičiuoti taip:

$$\text{Bendroji dozė (mg)} = \text{dozė (mg/m}^2\text{)} \times \text{KPP (m}^2\text{)}$$

Ši lentelė pateikiama kaip pavyzdys, kaip skaičiuoti individualias azacitidino dozes, atsižvelgiant į vidutinę KPP reikšmę – 1,8 m².

<u>Dozė mg/m²</u> <u>(rekomenduojamos</u> <u>pradinės dozės %)</u>	<u>Bendroji dozė, paskaičiuota</u> <u>pagal KPP reikšmę – 1,8 m²</u>	<u>Reikiamų flakonų skaičius</u>		<u>Bendras</u> <u>paruoštos</u> <u>suspensijos</u> <u>tūris, kurio</u> <u>reikia</u>
		<u>100 mg</u> <u>flakonas</u>	<u>150 mg</u> <u>flakonas</u>	
75 mg/m ² (100 %)	135 mg	2 flakonai	1 flakonas	5,4 ml
37,5 mg/m ² (50 %)	67,5 mg	1 flakonas	1 flakonas	2,7 ml
25 mg/m ² (33 %)	45 mg	1 flakonas	1 flakonas	1,8 ml

Vartojimo metodas

Paruoštas Azacitidine Accord turi būti suleidžiamas po oda (adata duriama 45–90 ° kampu), naudojant 25 dydžio adatą, žasto, šlaunies ar pilvo srityje.

Didesnės kaip 4 ml dozės turi būti suleidžiamos į dvi atskiras vietas.

Injekcijos vietas reikia paeiliui keisti. Naujos injekcijos atliekamos mažiausiai 2,5 cm atstumu nuo ankstesnės injekcijos vietos, niekada neleidžiant tose srityse, kur oda sumušta, jautri, paraudusi ar sukiutėjusi.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barselona, Ispanija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1413/001
EU/1/19/1413/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2020 m. vasario 13 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2024 m. gruodžio 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Azacitidine Accord 200 mg plėvele dengtos tabletės

Azacitidine Accord 300 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Azacitidine Accord 200 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 200 mg azacitidino (*azacitidinum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra 4,5 mg laktozės (laktozės monohidrato pavidalu).

Azacitidine Accord 300 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 300 mg azacitidino (*azacitidinum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra 6,7 mg laktozės (laktozės monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Azacitidine Accord 200 mg plėvele dengtos tabletės

Rausvos spalvos, maždaug 17 x 7,6 mm dydžio, ovalios formos, plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „MA1“, o kita pusė – lygi.

Azacitidine Accord 300 mg plėvele dengtos tabletės

Rudos spalvos, maždaug 19 x 9 mm dydžio, ovalios formos, plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „MA2“, o kita pusė – lygi.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Azacitidine Accord skirtas kaip palaikomasis gydymas suaugusiems pacientams, sergantiems ūmine mieloidine leukemija (ŪML), kuriems po indukcinio gydymo su konsoliduotu gydymu ar be jo pasiekta visiška remisija (VR) arba visiška remisija su nevisišku kraujo sudėties atsikūrimu (VRn) ir kuriems nėra numatyta hematopoezinių kamieninių ląstelių transplantacija (HKLT), įskaitant tuos, kurie nusprendžia toliau nesirinkti šios transplantacijos.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Pradėti gydymą Azacitidine Accord ir jį stebėti galima tik prižiūrint gydytojui, kuris turi gydymo chemoterapiniais vaistiniais preparatais patirties.

Per pirmuosius 2 gydymo ciklus 30 minučių prieš kiekvieną Azacitidine Accord dozę pacientams reikia paskirti vėmimą slopinančio vaistinio preparato. Profilaktinį vėmimą slopinančių vaistinių preparatų vartojimą galima praleisti po 2 ciklų, jeigu nebuvo pykinimo ir vėmimo (žr. 4.4 skyrių).

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 300 mg azacitidino per burną kartą per parą. Kiekvieną kartotinį ciklą sudaro 14 dienų gydymo laikotarpis, po kurio seka 14 dienų laikotarpis be gydymo (28 dienų gydymo ciklas).

Gydymą Azacitidine Accord reikia tęsti tol, kol periferiniame kraujyje ar kaulų čiulpuose bus stebima ne daugiau kaip 15 % blastų arba kol toksiškumas taps nepriimtinas (žr. dozės schemos modifikavimo rekomendacijas ligos atkryčio atveju).

Dėl ekspozicijos, dozių ir gydymo grafikų skirtumų Azacitidine Accord negalima sukeisti su injekciniu azacitidinu. Sveikatos priežiūros specialistams rekomenduojama patikrinti vaistinio preparato pavadinimą, dozę ir vartojimo būdą.

Laboratoriniai tyrimai

Prieš pradedant gydymą reikia atlikti išsamų kraujo tyrimą. Pirmųjų 2 ciklų (56 dienų) metu taip pat rekomenduojama atlikti išsamų kraujo rodiklių stebėjimą kas antrą savaitę, po dozės koregavimo – kitus 2 ciklus kas antrą savaitę ir po to kas mėnesį, prieš pradedant tolesnius gydymo ciklus (žr. 4.4 skyrių).

Dozės vartojimo grafiko keitimas dėl ŪML ligos atkryčio

Ligos atkryčio atveju, esant 5 % – 15 % blastų periferiniame kraujyje ar kaulų čiulpuose kartu su klinikiniu įvertinimu, reikėtų apsvarstyti galimybę pratęsti kartotinių 28 dienų ciklų dozavimo grafiką nuo 14 dienų iki 21 dienos. Dozės vartojimo laikotarpis neturi viršyti 21 dienos bet kurio 28 dienų laikotarpio metu. Azacitidine Accord vartojimą reikia nutraukti, jei periferiniame kraujyje ar kaulų čiulpuose stebima daugiau nei 15 % blastų, arba gydytojo nuožiūra.

Dozės koregavimas nepageidaujamų reakcijų atveju

Dozės koregavimo hematologinių ir nehematologinių nepageidaujamų reakcijų atveju rekomendacijos grindžiamos klinikiniais ir laboratoriniais duomenimis (žr. 1 lentelę).

1 lentelė. Dozės koregavimas hematologinių ir nehematologinių nepageidaujamų reakcijų atveju

Kriterijai*	Rekomenduojamas veiksmas
4 laipsnio neutropenija arba 3 laipsnio neutropenija su karščiavimu	<u>Pirmas pasireiškimas</u> • Laikinais nutraukti Azacitidine Accord vartojimą. Gydomo ciklą atnaujinti ta pačia doze, kai neutrofilų skaičius taps 2 arba žemesnio laipsnio. • Taikyti palaikomąją priežiūrą, pavyzdžiui, granulocitų kolonijas stimuliuojančiu faktoriumi (GKSF), pagal klinikines indikacijas (žr. 4.4 skyrių). <u>Pasikartojimas 2 cikluose iš eilės</u> • Laikinais nutraukti Azacitidine Accord vartojimą. Gydomo ciklą atnaujinti sumažinta 200 mg doze, kai neutrofilų skaičius taps 2 arba žemesnio laipsnio. • Jei po dozės sumažinimo pacientas ir toliau patiria toksinį poveikį, sumažinti gydymo trukmę 7 dienomis. • Jei toksinis poveikis tęsiasi arba atsinaujina sumažinus dozę ir vartojimo trukmę, nutraukti Azacitidine Accord vartojimą. • Taikyti palaikomąją priežiūrą, pavyzdžiui, GKSF, pagal klinikines indikacijas (žr. 4.4 skyrių).
4 laipsnio trombocitopenija arba 3 laipsnio trombocitopenija su kraujavimu	<u>Pirmas pasireiškimas</u> • Laikinais nutraukti Azacitidine Accord vartojimą. Gydomo ciklą atnaujinti ta pačia doze, kai trombocitų skaičius taps 2 arba žemesnio laipsnio. <u>Pasikartojimas 2 cikluose iš eilės</u> • Laikinais nutraukti Azacitidine Accord vartojimą. Gydomo ciklą atnaujinti sumažinta 200 mg doze, kai trombocitų skaičius taps 2 arba žemesnio laipsnio. • Jei po dozės sumažinimo pacientas ir toliau patiria toksinį poveikį, sumažinti gydymo trukmę 7 dienomis. • Jei toksinis poveikis tęsiasi arba atsinaujina sumažinus dozę ir vartojimo trukmę, nutraukti Azacitidine Accord vartojimą.

Kriterijai*	Rekomenduojamas veiksmas
3 ar didesnio laipsnio pykinimas, vėmimas arba viduriavimas	- Laikinais nutraukti Azacitidine Accord vartojimą. Gydomo ciklą atnaujinti ta pačia doze, kai toksiškumas sumažės iki 1 ar mažesnio laipsnio. - Taikyti palaikomąją priežiūrą, pvz., vėmimą slopinančiais vaistiniais preparatais, ir gydyti viduriavimą tik prasidėjus simptomams (žr. 4.4 skyrių). - Vėl pasikartojus reiškiniui, laikinais nutraukti vartojimą, kol jis nepasieks 1 ar mažesnio laipsnio, ir sumažinti dozę iki 200 mg. - Jei po dozės sumažinimo pacientas ir toliau patiria toksinį poveikį, sumažinti gydymo trukmę 7 dienomis. - Jei toksinis poveikis tęsiasi arba atsinaujina sumažinus dozę ir vartojimo trukmę, nutraukti Azacitidine Accord vartojimą.
Kiti 3 ar didesnio laipsnio nehematologiniai reiškiniai	- Laikinais nutraukti Azacitidine Accord vartojimą ir teikti medicininę pagalbą pagal vietos rekomendacijas. Gydomo ciklą atnaujinti ta pačia doze, kai toksiškumas sumažės iki 1 ar mažesnio laipsnio. - Vėl pasikartojus toksiniam poveikiui, laikinais nutraukti Azacitidine Accord vartojimą, kol jis nepasieks 1 ar mažesnio laipsnio, ir sumažinti dozę iki 200 mg. - Jei po dozės sumažinimo pacientas ir toliau patiria toksinį poveikį, sumažinti gydymo trukmę 7 dienomis. - Jei toksinis poveikis tęsiasi arba atsinaujina sumažinus dozę ir vartojimo trukmę, nutraukti Azacitidine Accord vartojimą.

* 1 laipsnis yra lengvas, 2 laipsnis yra vidutinio sunkumo, 3 laipsnis yra sunkus, 4 laipsnis kelia pavojų gyvybei. Toksiškumo laipsniai nustatyti pagal Nacionalinio vėžio instituto bendruosius nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijus, 4.3 versiją (angl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE v4.3).

Praleistos ar pavėluotai pavartotos dozės

Jei buvo praleista Azacitidine Accord dozė arba ji nebuvo suvartota įprastu laiku, dozę reikia vartoti kuo greičiau tą pačią dieną. Tada kitą numatytą dozę reikia vartoti kitą dieną įprastu laiku. Tą pačią dieną dviejų dozių vartoti negalima.

Jei dozė išvemiama, kitos dozės tą pačią dieną vartoti negalima. Vietoj to vėl vartoti dozę reikia įprastu laiku kitą dieną.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Vyresniems kaip 65 metų pacientams dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Azacitidine Accord galima skirti pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų nepakankamumas, nekoreguojant pradinės dozės (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (bendro bilirubino (BIL) koncentracija $\leq$ viršutinė normos riba (VNR) ir aspartato aminotransferazės (AST) aktyvumas $>$ VNR, arba BIL koncentracija nuo 1 iki $1,5 \times$ VNR ir bet koks AST aktyvumo rodiklis), dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Pacientus, kuriems yra vidutinio sunkumo (BIL koncentracija $> 1,5-3 \times$ VNR) ir sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (BIL koncentracija $> 3 \times$ VNR), reikia dažniau stebėti dėl nepageidaujamų reakcijų ir atitinkamai koreguoti dozę (žr. 1 lentelę).

Vaikų populiacija

Azacitidine Accord saugumas ir veiksmingumas vaikams ir jaunesniems nei 18 metų paaugliams neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Azacitidine Accord skirtas vartoti per burną.

Azacitidine Accord galima vartoti su maistu arba be jo. Tabletes reikia nuryti sveikas, užgeriant stikline vandens, kiekvieną dieną maždaug tuo pačiu laiku. Jų negalima skaldyti, traiškyti, tirpinti ar kramtyti (žr. 6.6 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Žindymas (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Toksinis poveikis kraujui

Gydymas Azacitidine Accord gali būti susijęs su neutropenija, trombocitopenija ir febriline neutropenija (dažnį žr. 4.8 skyriuje). Norint kontroliuoti hematologinį toksinį poveikį, gali reikėti laikinai nutraukti vartojimą, sumažinti dozę arba galutinai nutraukti Azacitidine Accord vartojimą. Pacientams reikia patarti nedelsiant pranešti apie karščiavimo epizodus. Pacientams, kurių trombocitų skaičius yra mažas, reikia patarti pranešti apie ankstyvus kraujavimo požymius ar simptomus. Palaikomoji priežiūra, pvz., antibiotikais ir (arba) karščiavimą mažinančiais vaistiniais preparatais infekcijos ir (arba) karščiavimo valdymui ir GKSF neutropenijos valdymui turi būti taikoma remiantis individualia paciento būkle, atsaku į gydymą ir galiojančiomis klinikinėmis gairėmis (žr. 4.2 skyriaus 1 lentelę).

Toksinis poveikis virškinimo traktui

Toksinis poveikis virškinimo traktui buvo dažniausia nepageidaujama reakcija pacientams, gydytiems Azacitidine Accord (žr. 4.8 skyrių). Pirmųjų 2 Azacitidine Accord gydymo ciklų metu pacientams reikia profilaktiškai skirti vėmimą slopinantį gydymą (žr. 4.2 skyrių). Viduriavimas turi būti nedelsiant gydomas vos tik pasireiškus simptomams. Norint kontroliuoti toksinį poveikį virškinimo traktui, gali reikėti laikinai nutraukti vartojimą, sumažinti dozę arba galutinai nutraukti Azacitidine Accord vartojimą (žr. 4.2 skyrių).

Vaisingos moterys. Vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui bent 6 mėnesius. Vyrų turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui bent 3 mėnesius (žr. 4.6 skyrių).

Laktozės netoleravimas

Azacitidine Accord tablečių sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Natrio kiekis

Kiekvienoje šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Oficialių klinikinių vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos tyrimų su azacitidinu neatlikta.

Vartojant kartu su kitais antineoplastiniais vaistiniais preparatais, rekomenduojama būti atsargiems ir stebėti pacientą, nes negalima atmesti antagonistinio, papildomo ar sinerginio farmakodinaminio poveikio. Šis poveikis gali priklausyti nuo dozės, vartojimo sekos ir grafiko.

Vartojant protonų siurblio inhibitorių (omeprazolą), poveikis Azacitidine Accord ekspozicijai buvo minimalus. Todėl, kai Azacitidine Accord skiriamas kartu su protonų siurblio inhibitoriais ar kitais pH modifikatoriais, dozės koreguoti nereikia.

In vitro atliktas azacitidino ir žmogaus kepenų frakcijų tyrimas parodė, kad azacitidinas nemetabolizuojamas citochromo P450 izoformų (CYP). Todėl sąveika su CYP induktoriais ar inhibitoriais laikoma mažai tikėtina (žr. 5.2 skyrių). Klinikiniu požiūriu reikšmingas citochromo P450 substratų metabolizmą slopinantis ar sužadinantis azacitidino poveikis nėra tikėtinas (žr. 5.2 skyrių). Klinikiniu požiūriu reikšmingos tarpusavio vaistinių preparatų sąveikos nesitikima, kai Azacitidine Accord skiriamas kartu su P-glikoproteino (P-gp), krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *breast cancer resistance protein*, BCRP), organinių anijonų nešiklių (angl. *organic anion transporters*, OAT) OAT1 ir OAT3, organinių anijonų pernašos polipeptidų (angl. *organic anion transporting polypeptides*, OATP) OATP1B1 ir OATP1B3 arba organinių katijonų nešiklių (angl. *organic cation transporter*, OCT) OCT2 substratais.

Azacitidinas nėra P-gp substratas, todėl nesitikima, kad jis sąveikaus su P-gp induktoriais ar inhibitoriais.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys. Vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui bent 6 mėnesius. Vyrams patariama neplanuoti apvaisinimo, kol bus taikomas gydymas, ir jie turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui bent 3 mėnesius (žr. 4.4 ir 5.3 skyrius).

Nėštumas

Reikiamų duomenų apie Azacitidine Accord vartojimą nėštumo metu nėra. Su pelėmis ir žiurkėmis atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai ir vystymuisi (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Remiantis tyrimų su gyvūnais rezultatais ir veikimo mechanizmu, Azacitidine Accord nerekomenduojama vartoti nėštumo metu (ypač pirmąjį trimestrą, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus) ir vaisingoms moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių. Kiekvienu individualiu atveju reikia pasverti gydymo naudą ir galimą riziką vaisiui. Jei pacientė ar paciento partnerė pastoja vartodama Azacitidine Accord, ją reikia informuoti apie galimą riziką vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar azacitidinas arba jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Gydymo Azacitidine Accord metu žindyti negalima, nes žindomam kūdikiui gali pasireikšti sunkios nepageidaujamos reakcijos (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Duomenų apie azacitidino poveikį žmonių vaisingumui nėra. Atliekant tyrimus su gyvūnais nustatytas nepageidaujamas azacitidino poveikis patinų vaisingumui (žr. 5.3 skyrių). Pacientams, norintiems susilaukti vaiko, reikia patarti pasikonsultuoti dėl vaisingumo ir kiaušialąsčių ar spermų užšaldymo prieš pradedant gydymą Azacitidine Accord.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Azacitidine Accord gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Vartojant Azacitidine Accord pasireiškė nuovargis. Todėl vairuojant ar valdant mechanizmus rekomenduojama būti atsargiems.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos yra pykinimas (64,8 %), vėmimas (59,7 %), viduriavimas (50,4 %), neutropenija (44,5 %), nuovargis / astenija (44,1 %) ⁵, vidurių užkietėjimas (38,6 %), trombocitopenija (33,5 %), pilvo skausmas (21,6 %) ⁴, kvėpavimo takų infekcija (17 %) ², artralgiya (13,6 %), sumažėjęs apetitas (12,7 %), febrilinė neutropenija (11,9 %), nugaros skausmas (11,9 %), leukopenija (10,6 %), galūnių skausmas (10,6 %) ir pneumonija (10,2 %) ¹.

Sunkios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 16,1 % Azacitidine Accord vartojusių pacientų.

Dažniausiai pasireiškiančios sunkios nepageidaujamos reakcijos yra febrilinė neutropenija (6,8 %) ir pneumonija (5,1 %) ¹.

Dėl nepageidaujamos reakcijos visam laikui Azacitidine Accord vartojimą nutraukė 6,8 % pacientų. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių vaistinio preparato vartojimą reikėjo nutraukti visam laikui, buvo pykinimas (2,1 %), viduriavimas (1,7 %) ir vėmimas (1,3 %).

Dozės vartojimas dėl nepageidaujamos reakcijos buvo laikinai nutrauktas 36,4 % pacientų, vartojusių Azacitidine Accord. Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo laikinai nutraukti vartojimą, buvo neutropenija (19,9 %), trombocitopenija (8,5 %), pykinimas (5,5 %), viduriavimas (4,2 %), vėmimas (3,8 %), pneumonija (3,4 %) ¹, leukopenija (2,5 %), febrilinė neutropenija (2,1 %) ir pilvo skausmas (2,1 %) ⁴.

Dėl nepageidaujamos reakcijos dozė buvo sumažinta 14 % pacientų, vartojusių Azacitidine Accord. Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo sumažinti dozę, buvo neutropenija (5,5 %), viduriavimas (3,4 %), trombocitopenija (1,7 %) ir pykinimas (1,7 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

2 lentelėje pateikiama nepageidaujamų reakcijų, apie kurias pranešta pagrindiniame III fazės Azacitidine Accord tyrime, dažnio kategorija. Iš viso Azacitidine Accord vartojo 236 pacientai. Azacitidine Accord vartojusios grupės gydymo trukmės mediana buvo 11,6 mėnesio (diapazonas: 0,5-74,3 mėnesio).

Dažnis apibrėžiamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka. Nepageidaujamos reakcijos lentelėje toliau pateikiamos pagal didžiausią stebėtą dažnį.

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą (NRV), nustatytos ŪML sergantiems pacientams, kuriems buvo taikomas palaikomasis gydymas Azacitidine Accord

Organų sistemų klasė	Visų laipsnių ^a dažnis
Infekcijos ir infestacijos	Labai dažnas Pneumonija ^{1,6} , kvėpavimo takų infekcija ²
	Dažnas Gripas, šlapimo takų infekcija ³ , bronchitas, rinitas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažnas Neutropenija, trombocitopenija ⁶ , febrilinė neutropenija ⁶ , leukopenija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažnas Sumažėjęs apetitas
Psichikos sutrikimai	Dažnas Nerimas

Organų sistemų klasė	Visų laipsnių ^a dažnis
Virškinimo trakto sutrikimai	<u>Labai dažnas</u> Pykinimas, vėmimas, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, pilvo skausmas ⁴
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	<u>Labai dažnas</u> Artralgija, nugaros skausmas, galūnių skausmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	<u>Labai dažnas</u> Nuovargis / astenija ⁵
Tyrimai	<u>Dažnas</u> Svorio sumažėjimas

^a Visas NP, kai bent 5,0 % pacientų yra Azacitidine Accord grupėje, ir pasireiškiantys bent 2,0 % dažniau nei placebo grupėje.

¹ Grupinis terminas apima pneumoniją, bronchopulmoninę aspergilozę, plaučių infekciją, *Pneumocystis jirovecii* pneumoniją, netipinę pneumoniją, bakterinę pneumoniją ir grybelinę pneumoniją.

² Grupinis terminas apima viršutinių kvėpavimo takų infekciją, kvėpavimo takų infekciją ir virusinę kvėpavimo takų infekciją.

³ Grupinis terminas apima šlapimo takų infekciją, šlapimo takų bakterinę infekciją, *Escherichia* šlapimo takų infekciją ir cistitą.

⁴ Grupinis terminas apima pilvo skausmą, skausmą viršutinėje pilvo dalyje, diskomfortą pilvo srityje ir virškinimo trakto skausmą.

⁵ Grupinis terminas apima nuovargį ir asteniją.

⁶ Nepageidaujamos reakcijos, kai bent viena jų buvo laikoma pavojinga gyvybei (jei reakcijos baigtis buvo mirtis, ji įtraukta į mirties atvejus).

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Toksinis poveikis kraujui

Nauja arba sunkėjanti 3 ar didesnio laipsnio neutropenija (41,1 %), trombocitopenija (22,5 %) arba febrilinė neutropenija (11,4 %) buvo dažnai nustatomos nepageidaujamos reakcijos Azacitidine Accord gydytiems pacientams. Pirmasis 3 ar 4 laipsnio neutropenijos, trombocitopenijos ar febrilinės neutropenijos atvejis per pirmuosius 2 ciklus pasireiškė atitinkamai 19,9 %, 10,6 % ir 1,7 % pacientų, gydytų Azacitidine Accord. Stebėjimo ir valdymo gaires žr. 4.2 skyriuje.

Toksinis poveikis virškinimo traktui

Toksinis poveikis virškinimo traktui buvo dažniausia nepageidaujama reakcija pacientams, gydytiems Azacitidine Accord. Pykinimas (64,8 %), vėmimas (59,7 %) ir viduriavimas (50,4 %) buvo nustatytas pacientams, gydytiems Azacitidine Accord. 3 ar didesnio laipsnio viduriavimas pasireiškė 5,1 % pacientų, o 3 ar didesnio laipsnio vėmimas ir pykinimas – atitinkamai 3,0 % ir 2,5 % pacientų, gydytų Azacitidine Accord. Pirmasis 3 ar 4 laipsnio pykinimo, vėmimo ar viduriavimo atvejis per pirmuosius 2 ciklus pasireiškė atitinkamai 1,7 %, 3,0 % ir 1,3 % pacientų, gydytų Azacitidine Accord. Stebėjimo ir valdymo gaires žr. 4.2 skyriuje.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamąs reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamąs reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamąs reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atveju pacientą reikia stebėti, kad kraujo ląstelių skaičius būtų tinkamas, ir pagal vietines rekomendacijas taikyti palaikomąjį gydymą, jei to prireiktų. Specifinis priešnuodis perdozavus Azacitidine Accord nežinomas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistiniai preparatai, antimetabolitai, pirimidino analogai, ATC kodas – L01BC07.

Veikimo mechanizmas

Azacitidinas yra DNR metiltransferazės inhibitorius ir epigenetinis modifikatorius. Azacitidinas inkorporuojamas į DNR ir RNR po pasisavinimo ląstelėje ir fermentinės biotransformacijos į nukleotidų trifosfatus. Azacitidinas, inkorporuotas į ŪML ląstelių DNR, modifikavo epigenetinius kelius per DNR metiltransferazių slopinimą ir DNR metilinimo mažinimą. Šie procesai lėmė genų ekspresijos pasikeitimus, įskaitant pakartotinę tumoro supresiją reguliuojančių genų ekspresiją, imuninius kelius, ląstelių ciklą ir ląstelių diferenciaciją. Azacitidinas, inkorporuotas į ŪML ląstelių RNR, slopino RNR metiltransferazę, silpnino RNR metilinimą, sumažino RNR stabilumą ir baltymų sintezę.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Azacitidine Accord veiksmingumas ir saugumas tirti daugiacentriame, placebo kontroliuojamame, III fazės tyrime QUAZAR AML-001 (CC-486-AML-001), taikant dvigubai koduotą, atsitiktinių imčių, lygiagrečių grupių modelį, kuriuo buvo lyginami Azacitidine Accord ir placebo kaip palaikomas gydymas ŪML sergantiems pacientams. Buvo įtraukti pacientai, sergantys *de novo* ŪML, antrine ŪML dėl anksčiau diagnozuoto mielodisplazinio sindromo (MDS) arba lėtinės mielomonocitinės leukemijos (LMML); pacientai buvo ≥ 55 metų ir pasiekę pirmąją visišką remisiją (VR) arba visišką remisiją su nevisišku kraujo sudėties atsikūrimu (VRn) per 4 mėnesius (+/- 7 dienos) po intensyvios indukcinės chemoterapijos su konsoliduotu gydymu arba be jo. Pacientai atrankos metu buvo laikomi netinkamais HKLT, tarp jų buvo ir pacientai, kurie neturėjo transplantacijos donoro arba nusprendė toliau nesirinkti HKLT.

Abiejų gydymo grupių pacientams buvo skiriama tyrėjo nuožiūra geriausia reikiama palaikomoji priežiūra. Geriausią palaikomąją priežiūrą sudarė (bet neapsiribojo) gydymas eritrocitų (angl. *red blood cell*, RBC) transfuzijomis, trombocitų transfuzijomis, gydymas eritropoezę stimuliuojančiais vaistiniais preparatais, antibiotikais, priešvirusiniais ir (arba) priešgrybeliniais vaistiniais preparatais, GKSF, vėmimą slopinančiais vaistiniais preparatais ir palaikomoji mityba.

Pacientams, kuriems po intensyvaus indukcinio gydymo su konsolidacija ar be jos buvo pasiekta VR / VRn, buvo skiriama Azacitidine Accord 300 mg (N = 236) arba placebo (N = 233) kartą per parą kiekvieno 28 dienų ciklo 1-14 dienomis. Ligos atkryčio atveju (5 % – 15 % blastų periferiniame kraujyje ar kaulų čiulpuose), dozės skyrimo schema gydytojo nuožiūra buvo pratęsiama iki 21 dienos pakartotinių 28 dienų gydymo ciklų metu. Gydymas tęsėsi iki ligos progresavimo (jei periferiniame kraujyje ar kaulų čiulpuose buvo stebima daugiau kaip 15 % blastų) arba iki nepriimtino toksiškumo pasireiškimo.

Iš viso į Azacitidine Accord ir placebo grupes santykiu 1:1 atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti 472 pacientai. Tarp gydymo grupių buvo balansas pagal ŪML pacientų populiacijos demografines ir ligos charakteristikas pradinio įvertinimo metu, kaip parodyta 3 lentelėje. Azacitidine Accord vartojusios grupės gydymo trukmės mediana buvo 11,6 mėnesio (diapazonas: 0,5-74,3 mėnesio), o placebo grupėje – 5,7 mėnesio (diapazonas: 0,7-68,5 mėnesio). Iš viso 51 pacientui (21 %), vartojusiam Azacitidine Accord ir 40 pacientų (17 %), vartojusiems placebo, 300 mg per parą dozės vartojimas buvo pailgintas iki 21 dienos dėl ŪML atkryčio.

Iš 469 III fazės tyrimo pacientų, kuriems buvo skirtas gydymas, 61 % (285/469) buvo 65 metų ar vyresni, o 11 % (51/469) buvo 75 metų ar vyresni. Tarp šių ir jaunesnių pacientų bendro Azacitidine Accord saugumo ar veiksmingumo skirtumų nepastebėta.

3 lentelė. Demografinės ir su liga susijusios charakteristikos pradinio įvertinimo metu tyrime CC-486-AML-001

Parametras	Azacitidine Accord (N = 238)	Placebas (N = 234)
Amžius (metai)		
Mediana (min., maks.)	68,0 (55, 86)	68,0 (55, 82)
Amžiaus kategorija, n (%)		
< 65 metai	66 (27,7)	68 (29,1)
nuo ≥ 65 metų iki < 75 metų	144 (60,5)	142 (60,7)
≥ 75 metai	28 (11,8)	24 (10,3)
Lytis, n (%)		
Vyr.	118 (49,6)	127 (54,3)
Mot.	120 (50,4)	107 (45,7)
Rasė, n (%)		
Baltieji	216 (90,8)	197 (84,2)
Juodaodžiai arba afroamerikiečių	2 (0,8)	6 (2,6)
Azijiečių	6 (2,5)	20 (8,5)
Kita	12 (5,0)	11 (4,7)
Nerinkta arba nepranešta	2 (0,8)	0 (0)
Funkcinė būklė pagal ECOG skalę, n (%)		
0	116 (48,7)	111 (47,4)
1	101 (42,4)	106 (45,3)
2	21 (8,8)	15 (6,4)
3	0 (0)	2 (0,9)
Citogenetinės rizikos būklė diagnozės metu, n (%)		
Vidutinė rizika ¹	203 (85,3)	203 (86,6)
Nepalanki rizika ²	35 (14,7)	31 (13,2)
Pradinė ŪML klasifikacija, n (%)		
ŪML su pasikartojančiomis genetinėmis anomalijomis	39 (16,4)	46 (19,7)
ŪML su pokyčiais, susijusiais su mielodisplazija	49 (20,6)	42 (17,9)
Su gydymu susijusios mieloidinės neoplazmos	2 (0,8)	0 (0)
Kitaip neapibūdinta ŪML	148 (62,2)	145 (62,0)
Trūkstama	0 (0)	1 (0,4)
ŪML tipas, n (%)		
Pirminė (<i>de novo</i>)	213 (89,5)	216 (92,3)
Antrinė	25 (10,5)	18 (7,7)
MLL būklė atsitiktinės atrankos metu³, n (%)		
Neigiama	133 (55,9)	111 (47,4)
Teigiama	103 (43,3)	116 (49,6)
Trūkstama	2 (0,8)	7 (3,0)

ŪML = ūminė mielogeninė leukemija; MDS = mielodisplazinis sindromas; LMML = lėtinė mielomonocitinė leukemija; ECOG = Rytų jungtinė onkologijos grupė (angl. *Eastern cooperative oncology group*); VR = morfologinė visiška remisija; VRn = morfologinė VR su nevisišku kraujo sudėties atsikūrimu.

¹ Tarpinė rizika buvo apibrėžta kaip normali citogenetika +8, t(9; 11) arba kita neapibrėžta.

² Nepalanki rizika buvo apibrėžta kaip kompleksinė (≥ 3 anomalijos): -5; 5q-; -7; 7q-; 11q23 – ne t(9;11); inv(3); t(3;3); t(6;9) arba t(9;22). Tarpinės ir nepalankios rizikos apibūdinimo šaltinis: Nacionalinės išsamios vėžio tinklo klinikinės praktikos gairės ŪML onkologijos srityje (angl. *National comprehensive cancer network clinical practice guidelines in oncology for AML*).

³ MLL būklė kaulų čiulpuose buvo matuojama atrankos laikotarpiu naudojant srauto citometrijos metodą, jautrumo lygis 0,1 %.

Daugumai pacientų po indukcinio gydymo buvo skirtas konsoliduotas gydymas tiek Azacitidine Accord (78 %), tiek placebo (82 %) grupėse; po indukcinio gydymo daugiau nei 90 % šių pacientų kiekvienoje gydymo grupėje buvo skirti 1 arba 2 konsoliduoto gydymo ciklai (4 lentelė).

4 lentelė. Konsoliduotas gydymas tyrime CC-486-AML-001

Parametras	Azacitidine Accord (N = 238)	Placebas (N = 234)
Po indukcinio gydymo buvo skirtas konsoliduotas gydymas		
Taip, n (%)	186 (78,2)	192 (82,1)
1 ciklas, n (%)	110 (46,2)	102 (43,6)
2 ciklai, n (%)	70 (29,4)	77 (32,9)
3 ciklai, n (%)	6 (2,5)	13 (5,6)
Ne, n (%)	52 (21,8)	42 (17,9)
VR / VRn būklė atsitiktinės atrankos metu		
VR, n (%)	183 (76,9)	177 (75,6)
VRn, n (%)	50 (21,0)	44 (18,8)
Ne VR / VRn ^a , n (%)	5 (2,1)	11 (4,7)
Trūkstant, n (%)	0 (0)	2 (0,9)

VR = visiška remisija; VRn = morfologinė VR su nevisišku kraujo sudėties atsikūrimu.

^a Šiems pacientams kaulų čiulpų blastų skaičius pradinio įvertinimo metu buvo mažesnis nei 5 % ir tiek neutrofilų skaičius (ANS, angl. *absolute neutrophil count*, [ANC]) $< 1 \times 10^9$, tiek trombocitai $< 100 \times 10^9$.

Azacitidine Accord veiksmingumas suaugusiems pacientams, sergantiems ŪML, nustatytas pagal bendrąjį išgyvenamumą (BI) ir išgyvenamumą be ligos atkryčio (IBLA, angl. *relapse-free survival* [RFS]).

Veiksmingumo rezultatai apibendrinti 5 lentelėje.

5 lentelė. CC-486-AML-001 veiksmingumo rezultatai (KG populiacija)

Vertinamosios baigtys	Azacitidine Accord (N = 238)	Placebas (N = 234)
Bendrasis išgyvenamumas		
BI įvykiai, n (%)	158 (66,4)	171 (73,1)
BI mediana, mėn. (95 % PI)	24,7 (18,7, 30,5)	14,8 (11,7, 17,6)
Rizikos santykis (95 % PI) p-vertė	0,69 (0,55, 0,86) 0,0009	
Išgyvenamumas be atkryčio		
Įvykiai, n (%)	164 (68,9)	181 (77,4)
IBLA mediana, mėn. (95 % PI)	10,2 (7,9, 12,9)	4,8 (4,6, 6,4)
Rizikos santykis (95 % PI) p-vertė	0,65 (0,52, 0,81) 0,0001	

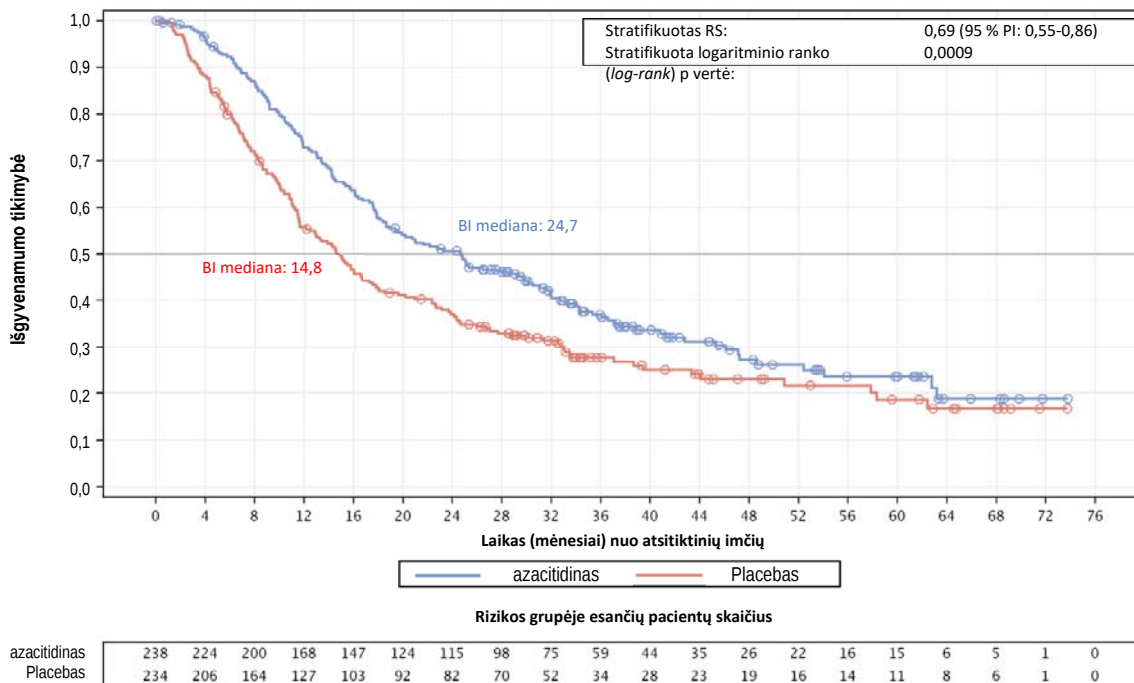
Vertinamosios baigtys	Azacitidine Accord (N = 238)	Placebas (N = 234)
Laikas iki atkryčio		
Atkritusieji, n (%)	154 (64,7)	179 (76,5)
Laiko iki atkryčio mediana, mėn. (95 % PI)	10,2 (8,3, 13,4)	4,9 (4,6, 6,4)
Laikas iki gydymo nutraukimo		
Gydymas nutrauktas, n (%)	193 (81,1)	208 (88,9)
Laiko iki gydymo nutraukimo mediana, mėn. (95 % PI)	11,4 (9,8, 13,6)	6,1 (5,1, 7,4)
Gydymas nutrauktas – ligos atkrytis, n (%)	143 (60,1)	180 (76,9)

PI = pasikliautinis intervalas

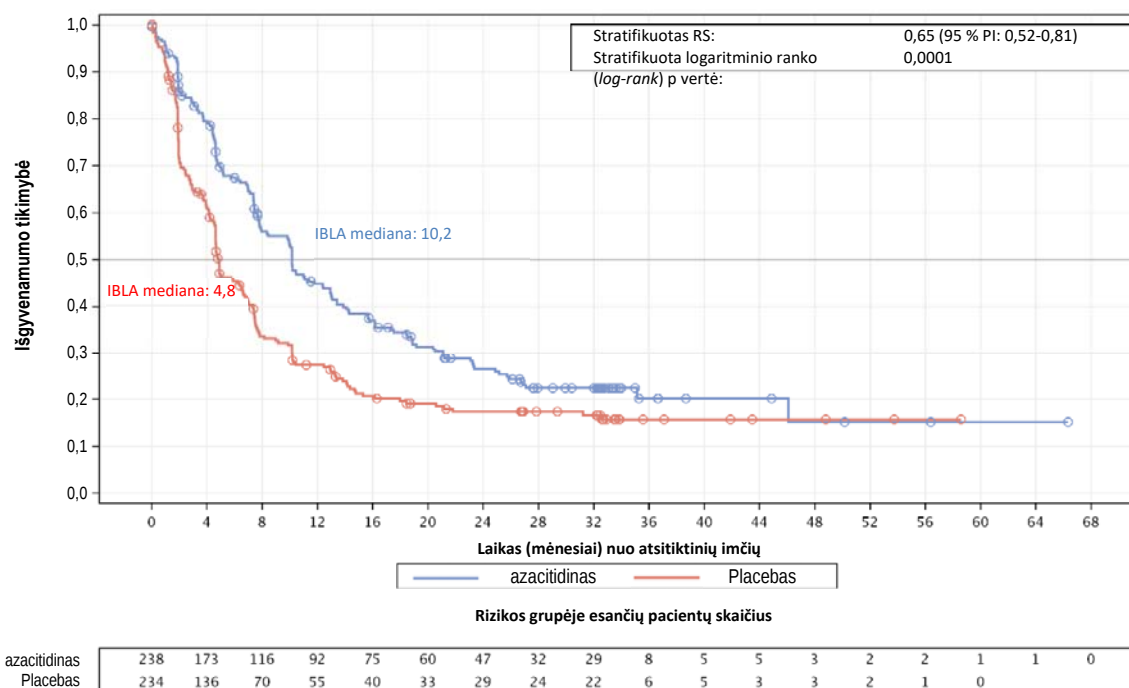
Iš anksto numatyta BI ir IBLA pogrupių analizė parodė tvarų gydymo Azacitidine Accord veiksmingumą visuose demografiniuose ir su liga susijusiuose pogrupiuose, įskaitant citogenetinę riziką pradinio įvertinimo metu, anksčiau skirtų konsoliduoto gydymo ciklų skaičių ir VR / VRn būseną.

Kaplan-Meier kreivėse pavaizduoti BI (žr. 1 pav.) ir IBLA (žr. 2 pav.) rezultatai.

1 pav. Kaplan-Meier bendrojo išgyvenamumo kreivė: Azacitidine Accord, *plg.* su placebo (KG populiacija)



2 pav. Kaplan-Meier išgyvenamumo be atkryčio kreivė: Azacitidine Accord, plg. su placebo (KG populiacija)



Pacientams, kuriems dėl ligos atkryčio 300 mg dozės vartojimas buvo pratęstas iki 21 dienos, vidutinis BI (Azacitidine Accord – 22,8 mėn. ir placebo – 14,6 mėn.) ir vidutinis IBLA (Azacitidine Accord – 7,4 mėn. ir placebo – 4,6 mėn.) buvo panašūs kaip bendruosiuose tyrimo rezultatuose.

Vartojant Azacitidine Accord buvo stebėtas palankus gydymo poveikis bendrajam išgyvenamumui (BI), palyginti su placebo, ir pacientams, kuriems pasireiškė minimali liekamoji liga (MLL), ir pacientams, kuriems nebuvo nustatyta MLL. Gydymo įtaka BI buvo žymesnė pacientams, kuriems nustatyta MLL (RS = 0,69; 95 % PI: 0,51; 0,93), palyginti su pacientais, kuriems nebuvo nustatyta MLL (RS = 0,81; 95 % PI: 0,59; 1,12).

Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė (angl. *Health related quality of life, HRQoL*) HRQoL buvo vertinama naudojant lėtinės ligos gydymo funkcinės būklės (angl. *Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue, FACIT*) nuovargio įvertinimo skalę ir penkių aspektų trijų lygių (angl. *Five dimensions three levels (EQ-5D-3L)*) sveikatos paslaugų indeksą (angl. *Health utility index*) bei vizualinių analogijų skalę (VAS). Tyrimo pradžioje pacientų nuovargio lygis buvo mažas ir HRQoL lygis buvo geras, bendrai panašus į panašaus amžiaus asmenų bendrosios populiacijos lygį. Toks HRQoL lygis išliko visą Azacitidine Accord vartojimo laiką, palyginti su pradiniu įvertinimu ir su placebo. Nustatyta, kad tiek laikas iki aiškaus galutinio pablogėjimo, tiek kliniškai reikšmingą pablogėjimą patyrusių pacientų santykinė dalis Azacitidine Accord ir placebo vartojusiųjų grupėse buvo panašūs. Bendrai išvados rodo, kad HRQoL buvo panašus gydymo Azacitidine Accord ir placebo grupėse, o kliniškai reikšmingo pablogėjimo laikui bėgant nebuvo.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Ekspozicija bendrai buvo tiesinė, su proporcingais nuo dozės priklausomais sisteminės ekspozicijos padidėjimais; buvo stebimas didelis kintamumas tarp tiriamųjų. Pavartojus per burną vienkartinę 300 mg dozę, geometrinio vidurkio (variacijos koeficientas [% CV]) $C_{\max}$ ir AUC reikšmės buvo atitinkamai 145,1 ng/ml (63,7) ir 241,6 ng h/ml (64,5). Daugkartinės dozės vartojant pagal rekomenduojamą dozavimo režimą vaistinio preparato susikaupimo nesukėlė. Azacitidino absorbcija buvo greita, $T_{\max}$ mediana buvo 1 valanda po dozės vartojimo. Vidutinis peroralinis biologinis prieinamumas, palyginti su leidimu po oda (s.c.), buvo maždaug 11 %.

Maisto įtaka

Maisto poveikis Azacitidine Accord ekspozicijai buvo minimalus. Todėl Azacitidine Accord galima vartoti su maistu arba be jo.

Pasiskirstymas

Pavartojus vaistinio preparato per burną, tariamojo pasiskirstymo tūrio geometrinis vidurkis 70 kg kūno svorio asmeniui buvo 12,6 l/kg. Azacitidino junginiais su plazmos baltymais buvo 6-12 %.

Biotransformacija

Remiantis *in vitro* duomenimis, manoma, kad azacitidino metabolizmas nėra reguliuojamas dalyvaujant citochromo P450 izofermentams (CYP). Vyksta azacitidino spontaninė hidrolizė ir deaminimas, kuriuose dalyvauja citidino deaminazė.

Eliminacija

Tariamojo klirenso rodiklio geometrinis vidurkis buvo 1 242 l/val., o pusinės eliminacijos laiko geometrinis vidurkis buvo maždaug 0,5 val. Suleidus į veną ¹⁴C azacitidino 5-iems vėžiu sergantiems pacientams kumuliacinis išsiskyrimas su šlapimu buvo 85 % radioaktyviosios dozės. Per 3 dienas suleisto radioaktyvaus preparato išsiskyrimas su išmatomis buvo < 1 %. Vidutinis radioaktyvaus preparato išsiskyrimas su šlapimu suleidus ¹⁴C-azacitidino po oda buvo 50 %. Nepakitęs su šlapimu pašalinusio azacitidino kiekis, palyginti su doze, buvo mažesnis nei 2 %, suleidus po oda (s.c.) arba pavartojus per burną. Nebuvo išmatuota, kiek vaistinio preparato išsiskiria su išmatomis pavartojus per burną.

Farmakodinaminis poveikis

Epigenetinis reguliacinis azacitidino poveikis bendram DNR metilinimo kraujyje sumažėjimui išliko prailgintą laiką vartojant 300 mg paros dozę 14 dienų arba 21 dieną 28 dienų ciklo metu mieloidinio vėžio atvejais, įskaitant ŪML sergančius pacientus I/II fazės tyrime. Stebėta teigiama koreliacija tarp azacitidino ekspozicijos plazmoje ir DNR metilinimo lygio sumažinimo kraujyje farmakodinaminio poveikio.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Atliekant 286 ŪML sergančių pacientų populiacijos farmakokinetikos (FK) analizę, amžius (46-93 metai) kliniškai reikšmingo poveikio Azacitidine Accord FK neturėjo. Todėl, dėl paciento amžiaus Azacitidine Accord dozės keisti nereikia.

Sutrikusi kepenų funkcija

Oficialių tyrimų su pacientais, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, atlikta nebuvo. Mažai tikėtina, kad kepenų funkcijos sutrikimas kliniškai reikšmingai paveiks FK, nes azacitidinas savaime hidrolizuojamas ir deamininamas veikiant citidino deaminazei. Analizuojant populiacijos FK nustatyta, kad AST aktyvumas (8-155 V/l), ALT aktyvumas (5-185 V/l) ir lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (BIL koncentracija ≤ VNR ir AST aktyvumas > VNR, arba BIL koncentracija 1-1,5 × VNR ir bet koks AST aktyvumas) kliniškai reikšmingo poveikio azacitidino FK neturėjo. Vidutinio ar sunkaus kepenų funkcijos sutrikimo (esant BIL koncentracijai > 1,5 × VNR ir bet kokiam AST aktyvumui) poveikis azacitidino FK nežinomas.

Sutrikusi inkstų funkcija

Azacitidino FK buvo lyginama atliekant tyrimą su 6-iais vėžiu sergančiais pacientais, kurių inkstų funkcija buvo normali (CLcr > 80 ml/min.), ir 6 pacientais, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (CLcr < 30 ml/min.), kasdien (1-5 dieną) suleidžiant po oda 75 mg/m² paros dozę. Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas padidino azacitidino ekspoziciją maždaug 70 % po vienkartinio ir 41 % po daugkartinio suleidimo po oda. Šis ekspozicijos padidėjimas nebuvo susijęs su nepageidaujamų reiškinių padidėjimu.

Atlikus populiacijos farmakokinetikos analizę po 300 mg Azacitidine Accord dozės pavartojimo nustatyta, kad pacientų, sergančių lengvu (CLcr: nuo ≥ 60 iki < 90 ml/min.), vidutinio sunkumo (CLcr: nuo ≥ 30 iki < 60 ml/min.) ir sunkiu (CLcr: < 30 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimu, azacitidino plazmos AUC padidėjimas buvo atitinkamai 19 %, 25 % ir 38 %. Sunkaus inkstų funkcijos sutrikimo poveikis Azacitidine Accord buvo panašus kaip ir anksčiau nurodytame klinikiniame inkstų funkcijos sutrikimo tyrime, atliktame su injekciniu azacitidinu (AUC padidėjo ~40 %). Per burną vartojamo azacitidino ekspozicija (AUC) yra maždaug 75 % mažesnė, palyginti su ekspozicija, pasiekta suleidus po oda; todėl ekspozicijos padidėjimas maždaug 40 % pavartojus per burną laikomas vis dar saugiu ir toleruojamu. Todėl pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, Azacitidine Accord dozės keisti nerekomenduojama.

Rasė / etninė priklausomybės

Rasės / etninės priklausomybės poveikis Azacitidine Accord FK nežinomas.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

14 dienų trukmės toksinio poveikio šunimis skiriant vaistinį preparatą per burną tyrimo metu mirtingumas pasireiškė vartojant 8 mg/m^2 ir 16 mg/m^2 paros dozes. Maksimali toleruojama dozė (MTD) buvo 4 mg/m^2 per parą. Vartojant 1 ar visas dozes, buvo stebima pancitopenija, koreliuojanti su kaulų čiulpų hipoplazija, limfoidinio audinio išsekimu, liaukų / spindžių išsiplėtimu ir pavienių ląstelių nekrozės ploniosios bei storosios žarnos gleivinės kriptose ir (arba) centrilobuline kepenų ląstelių vakuolizacija. Skiriant MTD šie radiniai iš dalies arba visiškai išnyko po 3 savaičių. Pavartojus panašias azacitidino dozes parenteraliniais, graužikams, šunims ir beždžionėms buvo nustatytas gaištamumas ir panašus toksinis poveikis organams taikiniams. Ikiklinikiniai azacitidino kartotinių dozių toksiškumo tyrimų duomenys ypatingos rizikos žmonėms nerodo.

Azacitidinas sukelia tiek genų mutacijas, tiek chromosomų aberacijas bakterijų ir žinduolių ląstelių sistemose *in vitro*. Galimas azacitidino kancerogeniškumas buvo tiriamas su pelėmis ir žiurkėmis. Azacitidinas stimulavo hematopoezinės sistemos navikus pelių patelėms po to, kai buvo leidžiamas į pilvaplėvės ertmę po 3 kartus per savaitę 52 savaičių laikotarpį. 50 savaičių leidžiant azacitidiną į pilvaplėvės ertmę, padažnėjo limforetikulinės sistemos, plaučių, pieno liaukų ir odos navikų atsiradimas. Su žiurkėmis atlikto tumorogeniškumo tyrimo metu nustatytas didesnis sėklidžių navikų atsiradimo dažnis.

Atlikus ankstyvojo embriotoksiškumo tyrimus su pelėmis, nustatytas 44 % intrauterinės embriono žūties dažnis (sustiprėjusi rezorbcija) po vienkartinės azacitidino intraperitoninės injekcijos organų formavimosi metu. Paskyrus azacitidino pelėms iki kietojo gomurio susiformavimo arba formavimosi metu, nustatytos smegenų formavimosi ydos. Žiurkėms azacitidinas nepageidaujamų reakcijų nesukėlė, jei jis buvo vartotas prieš implantaciją, tačiau vartotas organogenezės metu, sukėlė neabejotiną toksinį poveikį embrionui. Žiurkių vaisiaus formavimosi ydos, atsiradusios organogenezės metu, buvo: centrinės nervų sistemos (CNS) formavimosi ydos (eksencefalija arba encefalocelė), galūnių formavimosi ydos (mikromelija, šleivapėdystė, sindaktilija, oligodaktilija) ir kitos (mikroftalmija, mikrognatija, skrandžio nesuaugimas, edema ir šonkaulių formavimosi ydos).

Naudojus azacitidino pelių patinams iki poravimosi su negydytomis pelių patelėmis pradžios, stebėtas gebėjimo apvaisinti susilpnėjimas ir palikuonių žūtis vėlesnio embrioninio ir postnatalinio vystymosi laikotarpiu. Žiurkių patinams, gavusiems šio vaistinio preparato, sumažėjo sėklidžių ir antisėklidžių masė, sumažėjo spermatozoidų kiekis, apvaisintoms patelėms sumažėjo nėštumų dažnis, padaugėjo embriono formavimosi ydų atvejų, daugėjo persileidimo atvejų (žr. 4.6 skyrių).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Manitolis

Silicifikuota mikrokristalinė celiuliozė

Kroskarmeliozės natrio druska
Magnio stearatas

Tabletės plėvelė

200 mg:

Hipromeliozė (E464)
Laktozė monohidratas
Polietilenglikolis (E1521)
Triacetinas (E1518)
Titano dioksidas (E171)
Raudonasis geležies oksidas (E172)

300 mg:

Hipromeliozė (E464)
Laktozė monohidratas
Polietilenglikolis (E1521)
Triacetinas (E1518)
Titano dioksidas (E171)
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Juodasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Azacididine Accord 200 mg, 300 mg plėvele dengtos tabletės

Plėvele dengtos tabletės tiekiamos kartono dėžutėje, kurioje yra 7 ar 14 plėvele dengtų tablečių aliuminio - aliuminio lizdinėse plokštelėse arba aliuminio / PVC / PCTFE lizdinėse plokštelėse su išstumiama aliuminio folija, ir kartono dėžutėje, kurioje yra 7 x 1 ar 14 x 1 plėvelė dengtų tablečių kryžmiškai perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Azacididine Accord yra citotoksinis vaistinis preparatas. Jei plėvele dengtų tablečių milteliai susiliečia su oda, ją reikia nedelsiant kruopščiai nuplauti muilu ir vandeniu. Jei miltelių patenka ant gleivinių, tą sritį reikia kruopščiai nuplauti vandeniu.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Ispanija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Azacitidine Accord 200 mg plėvele dengtos tabletės

Al-Al lizdinės plokštelės

EU/1/19/1413/003 7 tabletės
EU/1/19/1413/004 14 tablečių
EU/1/19/1413/005 7 x 1 tabletės (dalomoji pakuotė)
EU/1/19/1413/006 14 x 1 tablečių (dalomoji pakuotė)

Al / PVC / PCTFE lizdinė plokštelė

EU/1/19/1413/007 7 tabletės
EU/1/19/1413/008 14 tablečių
EU/1/19/1413/009 7 x 1 tabletės (dalomoji pakuotė)
EU/1/19/1413/010 14 x 1 tablečių (dalomoji pakuotė)

Azacitidine Accord 300 mg plėvele dengtos tabletės

Al-Al lizdinės plokštelės

EU/1/19/1413/011 7 tabletės
EU/1/19/1413/012 14 tablečių
EU/1/19/1413/013 7 x 1 tabletės (dalomoji pakuotė)
EU/1/19/1413/014 14 x 1 tablečių (dalomoji pakuotė)

Al / PVC / PCTFE lizdinė plokštelė

EU/1/19/1413/015 7 tabletės
EU/1/19/1413/016 14 tablečių
EU/1/19/1413/017 7 x 1 tabletės (dalomoji pakuotė)
EU/1/19/1413/018 14 x 1 tablečių (dalomoji pakuotė)

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2025 m. rugsėjo 17 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.
ul. Lutomierska 50,
95-200, Pabianice,
Lenkija

Laboratori Fundació Dau (tik Azacitidine Accord 25 mg/ml milteliai injekcinei suspensijai)
C/ C, 12-14 Pol. Ind.
Zona Franca, Barcelona, 08040,
Ispanija

Accord Healthcare B.V., (tik Azacitidine Accord 200 mg, 300 mg plėvele dengtoms tabletėms)
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nyderlandai

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009,
Graikija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Azacitidine Accord 25 mg/ml milteliai injekcinei suspensijai
azacitidinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 100 mg azacitidino. Kiekviename paruoštos suspensijos ml yra 25 mg azacitidino.

Kiekviename flakone yra 150 mg azacitidino. Kiekviename paruoštos suspensijos ml yra 25 mg azacitidino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra manitolio.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai injekcinei suspensijai.

100 mg

150 mg

1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Tik vienkartiniam vartojimui. Prieš vartojimą suspensiją gerai sukratykite.

Leisti po oda.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksinis

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barselona, Ispanija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1413/001
EU/1/19/1413/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC:

SN:

NN:

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Azacitidine Accord 25 mg/ml milteliai injekcinei suspensijai

azacitidinum

Leisti po oda (s.c.)

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

100 mg

150 mg

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Azacitidine Accord 200 mg plėvele dengtos tabletės
azacitidinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 200 mg azacitidino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė
7 tabletės
14 tablečių
7 x 1 tabletės
14 x 1 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

Tablečių nelaužyti, netraiškyti, netirpinti ir nekramtyti.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksinis.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Ispanija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Al-Al lizdinės plokštelės

EU/1/19/1413/003
EU/1/19/1413/004
EU/1/19/1413/005
EU/1/19/1413/006

Al / PVC / PCTFE lizdinės plokštelės

EU/1/19/1413/007
EU/1/19/1413/008
EU/1/19/1413/009
EU/1/19/1413/010

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Azacitidine Accord 200 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS arba PERFORUOTŲ DALOMŲJŲ LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ
PAKUOTĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Azacitidine Accord 200 mg tabletės
azacitidinum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Vartoti per burną.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Azacitidine Accord 300 mg plėvele dengtos tabletės
azacitidinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 300 mg azacitidino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė
7 tabletės
14 tablečių
7 x 1 tabletės
14 x 1 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

Tablečių nelaužyti, netraiškyti, netirpinti ir nekramtyti.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksinis.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Ispanija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Al-Al lizdinės plokštelės

EU/1/19/1413/011
EU/1/19/1413/012
EU/1/19/1413/013
EU/1/19/1413/014

Al / PVC / PCTFE lizdinės plokštelės

EU/1/19/1413/015
EU/1/19/1413/016
EU/1/19/1413/017
EU/1/19/1413/018

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Azacitidine Accord 300 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS arba PERFORUOTŲ DALOMŲJŲ LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ
PAKUOTĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Azacitidine Accord 300 mg tabletės

azacitidinum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Vartoti per burną.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Azacididine Accord 25 mg/ml milteliai injekcinei suspensijai azacidinas (*azacidinum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Azacididine Accord ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Azacididine Accord
3. Kaip vartoti Azacididine Accord
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Azacididine Accord
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Azacididine Accord ir kam jis vartojamas

Kas yra Azacididine Accord

Azacididine Accord yra vaistinis preparatas nuo vėžio, priklausantis metabolitus veikiančių vaistų grupei. Azacididine Accord sudėtyje yra veikliosios medžiagos azacidino.

Kam Azacididine Accord vartojamas

Azacididine Accord naudojamas gydant suaugusiuosius, kuriems negali būti taikoma kamieninių ląstelių transplantacija, gydant:

- didelės rizikos mielodisplazinius sindromus (MDS);
- lėtinę mielomonocitinę leukemiją (LMML);
- ūminę mieloidinę leukemiją (ŪML).

Tai yra ligos, kurios veikia kaulų čiulpus ir gali sutrikdyti normalią kraujo ląstelių gamybą.

Kaip Azacididine Accord veikia

Azacididine Accord veikia trukdydamas augti vėžinėms ląstelėms. Azacidinas įjungiamas į ląstelių genų medžiagas (ribonukleino rūgštį (RNR) ir deoksiribonukleorūgštį (DNR)). Manoma, kad vaistas veikia tai, kaip ląstelės aktyvina genus ir kaip padaro juos neaktyviais, taip pat stabdydamas naujų RNR ir DNR gamybą ląstelėse. Manoma, kad tai pašalina jaunų kraujo ląstelių brendimo ir augimo sutrikimus kaulų čiulpuose, sukeliančius mielodisplazinius sutrikimus, ir nužudo vėžines ląsteles sergant leukemija.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

2. Kas žinotina prieš vartojant Azacididine Accord

Azacididine Accord vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija azacididinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu sergate pažengusiu kepenų vėžiu;
- jei žindote kūdikį.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Azacitidine Accord:

- jeigu Jūsų trombocitų, eritrocitų arba leukocitų skaičius yra sumažėjęs;
- jeigu sergate inkstų liga;
- jeigu sergate kepenų liga;
- jeigu Jums kada nors yra buvęs širdies sutrikimas ar širdies priepuolis arba bet kokia plaučių liga.

Azacitidine Accord gali sukelti sunkią imuninę reakciją, vadinamą diferenciacijos sindromu (žr. 4 skyrių).

Kraujo tyrimas

Prieš pradėdant gydymą Azacitidine Accord ir kiekvieno gydymo periodo (vadinamojo „ciklo“) pradžioje Jums bus atliekami kraujo tyrimai. Tai bus daroma tam, kad būtų galima patikrinti, ar yra pakankamai kraujo ląstelių ir ar gerai funkcionuoja kepenys ir inkstai.

Vaikams ir paaugliams

Azacitidine Accord nerekomenduojama vartoti vaikams ir jaunesniems nei 18 metų paaugliams.

Kiti vaistai ir Azacitidine Accord

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Taip reikia elgtis dėl to, kad Azacitidine Accord gali turėti įtakos kitų vaistų veikimui. Taip pat kai kurie kiti vaistai gali turėti įtakos Azacitidine Accord veikimui.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Nėštumas

Nevartokite Azacitidine Accord nėštumo metu, nes jis gali pakenkti kūdikiui.

Jeigu esate vaisinga moteris, Azacitidine Accord vartojimo metu ir 6 mėnesius baigus gydymą Azacitidine Accord, turite naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Jei gydymo Azacitidine Accord metu pastotumėte, nedelsdama praneškite gydytojui.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Žindymo laikotarpis

Vartojant Azacitidine Accord, žindyti negalima. Nežinoma, ar šis vaistas išsiskiria į motinos pieną.

Vaisingumas

Kol bus gydomi Azacitidine Accord, vyrai neturėtų planuoti apvaisinimo. Vyrai turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą Azacitidine Accord vartojimo metu ir 3 mėnesius baigus gydymą Azacitidine Accord.

Jei Jūs norite išsaugoti savo spermą, prieš pradėdant gydymą pasikalbėkite su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, pavyzdžiui, nuovargis, nevairuokite ir nevaldykite jokių prietaisų ar mechanizmų.

3. Kaip vartoti Azacitidine Accord

Prieš vartojant Azacitidine Accord, kiekvieno gydymo ciklo pradžioje gydytojas Jums paskirs kitų vaistų, apsaugančių nuo pykinimo ir vėmimo.

- Rekomenduojama dozė yra 75 mg vienam kūno paviršiaus ploto m². Gydytojas parinks Jums šio vaisto dozę, atsižvelgdamas į Jūsų bendrą būklę, ūgį ir svorį. Gydytojas seks Jūsų būklę ir, jei reikės, galės pakeisti dozę.

- Vieną savaitę Azacitidine Accord vartojamas kasdien, po to daroma 3 savaičių pertrauka. Šis „gydymo ciklas“ bus kartojamas kas 4 savaites. Paprastai turėtumėt gauti mažiausiai 6 gydymo ciklus.

Gydytojas arba slaugytojas šį vaistą Jums suleis po oda (poodinė injekcija). Po oda galima leisti šlaunies, pilvo ar žasto srityse.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami praneškite gydytojui, jei pastebite toliau nurodytą šalutinį poveikį.

- **Mieguistumas, drebulys, gelta, pilvo pūtimas ir greitai atsirandančios kraujosruvos.** Tai gali būti gyvybei pavojingo kepenų nepakankamumo simptomai.
- **Kojų ir pėdų tinimas, nugaros skausmas, sumažėjęs šlapinimasis, padidėjęs troškulys, padažnėjęs pulsas, svaigulys ir pykinimas, vėmimas arba sumažėjęs apetitas ir suglumimo, neramumo arba nuovargio pojūtis.** Tai gali būti gyvybei pavojingo inkstų nepakankamumo simptomai.
- **Karščiavimas.** Gali atsirasti dėl infekcijos todėl, kad kraujyje mažai leukocitų; tai gali būti pavojinga gyvybei.
- **Krūtinės skausmas ar dusulys, kurie gali pasireikšti kartu su karščiavimu.** Gali atsirasti dėl plaučių infekcijos, vadinamos plaučių uždegimu; tai gali būti pavojinga gyvybei.
- **Kraujavimas.** Pavyzdžiui, kraujas išmatose, kurį sukelia kraujavimas iš skrandžio arba žarnyno, arba, pavyzdžiui, kraujavimas galvos viduje. Tai gali būti sumažėjusio trombocitų skaičiaus kraujyje simptomai.
- **Pasunkėjęs kvėpavimas, lūpų tinimas, niežėjimas ar išbėrimas.** Šie reiškiniai gali atsirasti dėl alerginės (padidėjusio jautrumo) reakcijos.

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Sumažėjęs eritrocitų skaičius (anemija). Galite jausti nuovargį ir būti išblyškę.
- Sumažėjęs leukocitų skaičius. Kartu gali būti karščiavimas. Taip pat galite greičiau susirgti infekcine liga.
- Trombocitų skaičiaus sumažėjimas (trombocitopenija). Didesnis polinkis į kraujavimą ir mėlynų susidarymą.
- Vidurių užkietėjimas, viduriavimas, pykinimas, vėmimas.
- Plaučių uždegimas.
- Krūtinės skausmas, dusulys.
- Nuovargis.
- Injekcijos vietos reakcija, įskaitant paraudimą, skausmą arba odos reakciją.
- Apetito praradimas.
- Sąnarių skausmai.
- Mėlynės.
- Išbėrimas.
- Raudonos arba violetinės dėmės po oda.
- Pilvo skausmas.
- Niežėjimas.
- Karščiavimas.
- Nosies ir gerklės skausmas.
- Svaigulys.
- Galvos skausmas.

- Sutrikęs miegas (nemiga).
- Kraujavimas iš nosies (epistaksė).
- Raumenų skausmas.
- Silpnumas (astenija).
- Svorio sumažėjimas.
- Sumažėjusi kalio koncentracija kraujyje.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Vidinis galvos kraujavimas.
- Bakterijų sukelta kraujo infekcija (sepsis). Tai gali būti dėl mažo leukocitų skaičiaus Jūsų kraujyje.
- Kaulų čiulpų nepakankamumas. Dėl to gali sumažėti raudonųjų ir baltųjų kraujo kūnelių bei trombocitų skaičius.
- Mažakraujystės rūšis, kurios metu sumažėja eritrocitų ir leukocitų bei trombocitų skaičius.
- Šlapimo takų infekcija.
- Virusinė infekcija, kuri sukelia lūpų pūslelinę (*herpes*).
- Kraujavimas iš dantenų, kraujavimas iš skrandžio arba žarnyno, kraujavimas dėl išangės srityje esančių mazgų (hemoroidinis kraujavimas), akies kraujosruva, kraujavimas po oda arba odoje (hematoma).
- Kraujas šlapime.
- Burnos ir liežuvio opos.
- Odos pokyčiai injekcijos vietoje. Tai gali būti patinimas, kietas guzelis, mėlynė, kraujavimas odoje (hematoma), išbėrimas, niežėjimas ir odos spalvos pokyčiai.
- Odos paraudimas.
- Odos infekcija (celiulitas).
- Nosies ir ryklės infekcijos, gerklės skausmas.
- Nosies arba prienosinių ančių gleivinės uždegimas (sinusitas).
- Sumažėjęs arba padidėjęs kraujospūdis (hipertenzija ar hipotenzija).
- Dusulys judėjimo metu.
- Ryklės ir gerklų skausmas.
- Virškinimo sutrikimas.
- Letargija.
- Bendrasis negalavimas.
- Nerimas.
- Sumišimas.
- Plaukų slinkimas.
- Inkstų nepakankamumas.
- Dehidratacija.
- Baltos apnašos, dengiančios liežuvį, vidinę skruostų dalį ir kartais ant gomurio, dantenų ir tonzilių (grybelinė burnos infekcija).
- Alpulys.
- Kraujospūdzio sumažėjimas stojantis (ortostatinė hipotenzija), sukeliantis svaigulį stojantis ar sėdantis.
- Miegoistumas.
- Kraujavimas dėl įstatyto kateterio.
- Liga, paveikianti virškinimo traktą, kuri gali sukelti karščiavimą, vėmimą ir skrandžio skausmą (divertikulitas).
- Skystis aplink plaučius (pleuros efuzija).
- Drebulys.
- Raumenų spazmai.
- Gumbuotas, niežintis odos išbėrimas (dilgėlinė).
- Skysčio kaupimasis aplink širdį (perikardo efuzija).

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Alerginė (padidėjusio jautrumo) reakcija.
- Drebulys.

- Kepenų nepakankamumas.
- Didelės, tamsiai violetinės, iškilusios, skausmingos dėmės ant odos, su karščiavimu.
- Skausmingas odos opėjimas (gangreninė pioderma).
- Aplink širdį esančios plėvės uždegimas (perikarditas).

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- Sausas kosulys.
- Neskausmingas pirštų galų patinimas (kuokiški pirštai).
- Naviko lizės sindromas – metabolinės komplikacijos, kurios gali pasireikšti vėžio gydymo metu ir kartais net netaikant gydymo. Šias komplikacijas sukelia žūstančių vėžio ląstelių produktas. Gali pasireikšti šios komplikacijos: kraujo cheminės sudėties pakitimai, kalio, fosforo, šlapimo rūgšties kiekio padidėjimas ir kalcio kiekio sumažėjimas, sukeliantys inkstų veiklos, širdies plakimo pakitimų, traukulius ir kartais mirtį.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Gilesnių odos sluoksnių infekcija, kuri greitai plinta, pažeisdama odą ir audinius, ir kuri gali būti pavojinga gyvybei (nekrozuojantis fascitas).
- Sunki imuninė reakcija (diferenciacijos sindromas), galinti sukelti karščiavimą, kosulį, pasunkėjusį kvėpavimą, išbėrimą, sumažėjusį šlapimo kiekį, žemą kraujospūdį (hipotenziją), rankų ar kojų patinimą ir greitą svorio augimą.
- Odos kraujagyslių uždegimas, kuris gali sukelti išbėrimą (odos vaskulitas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Azacitidine Accord

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant flakono etiketės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Už Azacitidine Accord laikymą yra atsakingas gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas, jie taip pat atsako už teisingą paruošimą ir nesuvaržytą Azacitidine Accord sutvarkymą.

Neatidarytiems šio vaisto flakonams specialių laikymo sąlygų nėra.

Naudojant nedelsiant

Paruošus suspensiją, ją reikia suleisti per 60 minučių.

Kai vartojama vėliau

Jei Azacitidine Accord suspensija ruošiasi naudojant injekcinį vandenį, kuris nebuvo laikomas šaldytuve, suspensiją reikia tuoj pat po paruošimo dėti į šaldytuvą (2 °C – 8 °C) ir laikyti šaldytuve ne ilgiau kaip 8 valandas.

Jei Azacitidine Accord suspensija ruošiasi naudojant injekcinį vandenį, kuris buvo laikomas šaldytuve (2 °C – 8 °C), suspensiją reikia tuoj pat po paruošimo dėti į šaldytuvą (2 °C – 8 °C) ir laikyti šaldytuve ne ilgiau kaip 22 valandas.

Suspensijai reikia leisti sušilti iki kambario temperatūros (20 °C – 25 °C) apie 30 minučių prieš suleidžiant vaistą.

Jei suspensijoje yra didelių dalelių, ją reikia sunaikinti.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Azacididine Accord sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra azacididinas. Viename flakone yra 100 mg arba 150 mg azacididino. Po paruošimo su 4 ml arba 6 ml injekcinio vandens, paruoštoje suspensijoje yra 25 mg/ml azacididino.
- Pagalbinė medžiaga yra manitolis (E421).

Azacididine Accord išvaizda ir kiekis pakuotėje

Azacididine Accord yra balti milteliai injekcinei suspensijai, tiekiami stikliniame flakone, kuriame yra 100 mg arba 150 mg azacididino.

Pakuočių dydžiai:

1 flakonas, kuriame yra 100 mg azacididino.

1 flakonas, kuriame yra 150 mg azacididino.

Registruotojas

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center

Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est 6^a planta

08039 Barselona, Ispanija

Gamintojas

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.

ul. Lutomierska 50

95-200 Pabianice

Lenkija

arba

Laboratori Fundació Dau

C/ C, 12-14 Pol. Ind.

Zona Franca, Barselona, 08040

Ispanija

arba

Accord Healthcare Single Member S.A.

64th Km National Road Athens,

Lamia, Schimatari, 32009,

Graikija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT /
NL / NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica Pharmaceutical S.A.

Tel: +30 210 7488 821

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m.-{mėnesio} mėn.}.

Išsami informaciją apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Saugaus naudojimo rekomendacijos

Azacididine Accord yra citotoksinis vaistinis preparatas; naudojant bei ruošiant azacididino suspensiją, kaip ir dirbant su kitomis potencialiai toksinėmis medžiagomis, reikia būti atsargiems. Reikia laikytis tinkamų vaistinių preparatų nuo vėžio ruošimo ir atliekų tvarkymo procedūrų.

Jei paruošto azacididino patektų ant odos, nedelsdami kruopščiai nuplaukite muilu ir vandeniu. Jei vaistinio preparato patektų ant gleivinės, kruopščiai nuplaukite vandeniu.

Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus toliau (žr. „Paruošimo procedūra“).

Paruošimo procedūra

Azacididine Accord reikia paruošti injekciniame vandenyje. Paruošto vaistinio preparato tinkamumo laiką galima pailginti ruošimui naudojant šaldytuve (2 °C – 8 °C) laikytą injekcinį vandenį. Informacija apie paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygas pateikta toliau.

1. Reikia pasiruošti šias priemones:
azacididino flakoną (-us); injekcinio vandens flakoną (-us); nesterilias chirurgines pirštines; alkoholiu suvilgytas servetėles; 5 ml injekcinį švirkštą (-us) su adata (-omis).
2. Į švirkštą reikia įtraukti tinkamą kiekį injekcinio vandens, patikrinant, ar išleistas visas švirkšte užsilikęs oras.

Kiekis flakone	Injekcinio vandens kiekis	Galutinė koncentracija
100 mg	4 ml	25 mg/ml
150 mg	6 ml	25 mg/ml

3. Švirkšto, kuriame yra injekcinio vandens, adata reikia pradurti guminį azacididino flakono kamštį ir po to į flakoną suleisti injekcinį vandenį.
4. Nuėmus švirkštą ir adatą, flakoną reikia smarkiai papurtyti, kol susidarys vienalytė drumsta suspensija. Paruošus tirpalą, kiekviename suspensijos ml bus 25 mg azacididino (100 mg/4 ml arba 150 mg/6 ml). Paruoštas vaistinis preparatas yra homogeninė, drumsta suspensija be aglomeratų. Jei suspensijoje yra stambių dalelių ar aglomeratų, ją reikia išmesti. Paruoštos suspensijos nefiltruokite, nes filtruojant gali būti pašalinta veiklioji medžiaga. Reikia atkreipti dėmesį į tai, kad filtrai yra kai kuriuose adapteriuose, antgaliuose ir uždaroje sistemoje, todėl negalima naudoti tokių sistemų paruošto vaistinio preparato leidimui.
5. Guminį kamštį reikia nuvalyti ir įdurti į flakoną naują švirkštą su adata. Tada reikia apversti flakoną dugnu į viršų, patikrinant, kad adatos galas būtų žemiau skysčio ribos. Stūmoklį reikia patraukti atgal, kad išsitrauktų vaistinio preparato kiekis, kurio reikia tinkamai dozei, užtikrinant, kad būtų išstumtas visas švirkšte užsilikęs oras. Po to reikia iš flakono ištraukti švirkštą su adata, o adatą išmesti.
6. Naują poodinėms injekcijoms skirtą adatą (rekomenduojama 25 dydžio) reikia stipriai pritvirtinti prie švirkšto. Prieš injekciją nereikia nuvalyti adatos, kad sumažėtų vietinių injekcijos vietos reakcijų atsiradimo rizika.
7. Jei reikia daugiau nei 1 flakono, visus aukščiau minėtus suspensijos paruošimo etapus reikia pakartoti. Jei dozei reikia daugiau nei 1 flakono, dozę lygiomis dalimis reikia padalinti

- (pvz., 150 mg dozė = 6 ml, 2 švirkštai, kurių kiekviename yra po 3 ml). Dėl užsilaikymo flakone ir adatoje gali nepavykti iš flakono ištraukti visos suspensijos.
8. Dozavimo švirkšto turinys prieš pat suleidžiant turi būti pakartotinai suplakamas. Suspensijos temperatūra injekcijos atlikimo metu turi būti apie 20 °C – 25 °C. Pakartotinai suplakant, energingai pasukiokite švirkštą tarp delnų, kol susidarys vienalytė, drumsta suspensija. Jei suspensijoje yra stambių dalelių ar aglomeratų, ją reikia išmesti.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos

Nedelsiamam vartojimui

Azacitidine Accord suspensiją galima paruošti prieš pat vartojimą, o paruošta suspensija turi būti suleista per 60 minučių. Jei praėjęs laikas yra ilgesnis nei 60 minučių, paruoštą suspensiją reikia tinkamai sunaikinti ir paruošti naują dozę.

Vėlesniam vartojimui

Injekciniame vandenyje, kuris nebuvo laikomas šaldytuve, paruoštą suspensiją reikia tuoj pat po paruošimo dėti į šaldytuvą (2 °C – 8 °C temperatūroje) ir laikyti šaldytuve ne ilgiau kaip 8 valandas. Jei laikymo šaldytuve laikas yra ilgesnis nei 8 valandos, suspensiją reikia tinkamai sunaikinti ir paruošti naują dozę.

Šaldytuve (2 °C – 8 °C) laikytame injekciniame vandenyje, paruoštą suspensiją reikia tuoj pat po paruošimo dėti į šaldytuvą (2 °C – 8 °C) ir laikyti šaldytuve ne ilgiau kaip 22 valandas. Jei laikymo šaldytuve laikas yra ilgesnis nei 22 valandos, suspensiją reikia tinkamai sunaikinti ir paruošti naują dozę.

Švirkštui, kuriame yra paruošta suspensija, reikia leisti sušilti iki apytiksliai 20 °C – 25 °C temperatūros apie 30 minučių prieš suleidžiant vaistą. Jei praėjęs laikas yra ilgesnis nei 30 minučių, suspensiją reikia tinkamai sunaikinti ir paruošti naują dozę.

Individualios dozės skaičiavimas

Bendrąją dozę, atsižvelgiant į kūno paviršiaus plotą (KPP), galima apskaičiuoti taip:

$$\text{Bendroji dozė (mg)} = \text{dozė (mg/m}^2\text{)} \times \text{KPP (m}^2\text{)}$$

Ši lentelė pateikiama kaip pavyzdys, kaip skaičiuoti individualias azacitidino dozes, atsižvelgiant į vidutinę KPP reikšmę – 1,8 m².

<u>Dozė mg/m²</u> <u>(rekomenduojamos</u> <u>pradinės dozės %)</u>	<u>Bendroji dozė,</u> <u>paskaičiuota pagal KPP</u> <u>reikšmę – 1,8 m²</u>	<u>Reikiamų flakonų skaičius</u>		<u>Bendras</u> <u>paruoštos</u> <u>suspensijos</u> <u>tūris, kurio</u> <u>reikia</u>
		<u>100 mg</u> <u>flakonas</u>	<u>150 mg</u> <u>flakonas</u>	
75 mg/m ² (100 %)	135 mg	2 flakonai	1 flakonas	5,4 ml
37,5 mg/m ² (50 %)	67,5 mg	1 flakonas	1 flakonas	2,7 ml
25 mg/m ² (33 %)	45 mg	1 flakonas	1 flakonas	1,8 ml

Vartojimo metodas

Paruoštos suspensijos nefiltruokite.

Paruoštas Azacitidine Accord vaistinis preparatas turi būti suleidžiamas po oda (adata duriama 45–90 ° kampu), naudojant 25 dydžio adatą, žasto, šlaunies ar pilvo srityje.

Didesnės kaip 4 ml dozės turi būti leidžiamos į dvi atskiras vietas.

Injekcijos vietas reikia paeiliui keisti. Naujos injekcijos atliekamos mažiausiai 2,5 cm atstumu nuo ankstesnės injekcijos vietos, niekada neleidžiant tose srityse, kur oda sumušta, jautri, paraudusi ar suketėjusi.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Azacidine Accord 200 mg plėvele dengtos tabletės Azacidine Accord 300 mg plėvele dengtos tabletės azacidinas (*azacitidinum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Azacidine Accord ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Azacidine Accord
3. Kaip vartoti Azacidine Accord
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Azacidine Accord
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Azacidine Accord ir kam jis vartojamas

Kas yra Azacidine Accord

Azacidine Accord yra vaistas nuo vėžio, kuris priklauso metabolitus veikiančių vaistų grupei. Azacidine Accord sudėtyje yra veikliosios medžiagos azacitidino.

Kam vartojamas Azacidine Accord

Azacidine Accord vartojamas suaugusiųjų, sergančių ūmine mieloidine leukemija (ŪML), gydymui. Tai yra vėžio forma, veikianti kaulų čiulpus ir galinti sukelti sutrikimų gaminant normalias kraujo ląsteles.

Azacidine Accord vartojamas ligai kontroliuoti (remisijai, kai liga yra ne tokia sunki arba neaktyvi).

Kaip Azacidine Accord veikia

Azacidine Accord veikia trukdydamas vėžinėms ląstelėms augti. Veiklioji Azacidine Accord medžiaga azacidinas veikia keisdamas ląstelės genų įjungimo ir išjungimo būdus. Tai taip pat sumažina naujos genetinės medžiagos (RNR ir DNR) gamybą. Manoma, kad šis poveikis blokuoja vėžio ląstelių augimą sergant leukemija.

Jeigu kiltų daugiau klausimų, kaip Azacidine Accord veikia arba kodėl Jums buvo išrašytas šis vaistas, kreipkitės į gydytoją arba arba slaugytoją.

2. Kas žinotina prieš vartojant Azacidine Accord

Azacidine Accord vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija azacitidinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu žindote kūdikį.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Kraujo tyrimai

Prieš pradėdant gydymą Azacitidine Accord ir gydymo Azacitidine Accord metu Jums bus atliekami kraujo tyrimai, siekiant patikrinti, ar turite pakankamai kraujo ląstelių ir ar Jūsų kepenys ir inkstai veikia tinkamai. Gydytojas nuspręs, kaip dažnai jums bus atliekami kraujo tyrimai.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, vaistininkui ar slaugytojui, jeigu gydymo Azacitidine Accord metu pasireiškia bet kuris iš šių simptomų:

- mėlynės ar kraujavimas – tai gali būti dėl sumažėjusio kraujo ląstelių, vadinamų trombocitais, skaičiaus;
- karščiavimas – gali atsirasti dėl infekcijos todėl, kad kraujyje sumažėja leukocitų skaičius; tai gali būti pavojinga gyvybei;
- viduriavimas, vėmimas arba pykinimas.

Gydytojas gali pakeisti dozę, laikinai arba visiškai nutraukti gydymą Azacitidine Accord. Gydytojas gali paskirti kitus vaistus, kurie padėtų valdyti šiuos simptomus.

Vaikams ir paaugliams

Azacitidine Accord nerekomenduojama vartoti vaikams ir jaunesniems nei 18 metų paaugliams.

Kiti vaistai ir Azacitidine Accord

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui. Taip reikia elgtis todėl, kad Azacitidine Accord gali turėti įtakos kitų vaistų veikimui. Taip pat kai kurie kiti vaistai gali turėti įtakos Azacitidine Accord veikimui.

Nėštumas, kontracepcija ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Kol bus gydomi Azacitidine Accord, vyrai neturėtų planuoti apvaisinimo.

Nėštumas

Nevartokite Azacitidine Accord nėštumo metu, nes jis gali pakenkti kūdikiui. Jei gydymo metu pastojote, nedelsdama praneškite gydytojui.

Kontracepcija

Jeigu esate vaisinga moteris, Azacitidine Accord vartojimo metu ir 6 mėnesius nustojusios vartoti Azacitidine Accord, turite naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Vyrai turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą Azacitidine Accord vartojimo metu ir 3 mėnesius nustoję vartoti Azacitidine Accord.

Gydytojas aptars su Jumis tinkamiausią kontracepcijos metodą.

Žindymas

Nežindykite, kol vartojate Azacitidine Accord, nes vaistas gali pakenkti Jūsų vaikui.

Vaisingumas

Azacitidine Accord gali veikti Jūsų galėjimą susilaukti kūdikio. Pasitarkite su gydytoju prieš jį vartodami.

Vairavimas ir mechanizmų ar įrankių valdymas

Galite jaustis pavargę, nusilpę arba gali būti sunku susikaupti. Jei taip atsitiktų Jums arba pasireikštų kitas šalutinis poveikis, nevairuokite ir nevaldykite jokių mechanizmų ar įrankių.

Azacitidine Accord sudėtyje yra laktozės

Azacitidine Accord sudėtyje yra laktozės. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Azacitidine Accord sudėtyje yra natrio

Kiekvienoje šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Azacitidine Accord

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Kiek vartoti

- Rekomenduojama dozė yra 300 mg azacitidino, vartojama per burną kartą per parą.
- Gydytojas gali sumažinti dozę iki 200 mg vieną kartą per parą.

Azacitidine Accord skiriamas 28 dienų gydymo ciklais.

- Azacitidine Accord vartojamas kiekvieną dieną pirmąsias 14 kiekvieno 28 dienų ciklo dienų.
- Po to likusio ciklo dalyje bus 14 dienų laikotarpis be gydymo.

Gydytojas Jums pasakys, kokią Azacitidine Accord dozę vartoti. Gydytojas gali nuspręsti:

- prailginti gydymo laiką virš 14 dienų kiekvieno gydymo ciklo metu;
- sumažinti dozę arba laikinai nutraukti gydymą;
- sutrumpinti gydymą iki 7 dienų.

Visada vartokite Azacitidine Accord taip, kaip nurodė gydytojas.

Gydytojas Jums paskirs vaistą, kuris padeda sumažinti pykinimą ir vėmimą. Pirmojo ir antrojo gydymo ciklo metu jį vartokite 30 minučių prieš kiekvieną Azacitidine Accord tabletę. Jei reikės, gydytojas lieps jį vartoti ilgiau.

Šio vaisto vartojimas

- Vartokite Azacitidine Accord kartą per parą – kiekvieną dieną tuo pačiu laiku.
- Nurykite sveikas tabletes, užgerdami stikline vandens.
- Kad įsitikintumėte, jog suvartojote reikiamą dozę, tablečių nelaužykite, netraiškyskite, netirpinkite ir nekramtykite.
- Vaistą galite vartoti su maistu arba tarp valgių.

Jei išgėrę tabletę vemiate, tą pačią dieną negerkite kitos dozės. Vietoj to palaukite kitos dienos ir tada vartokite kitą dozę paskirtu laiku. Nevartokite dviejų dozių tą pačią dieną.

Jei suskaidytos tabletės milteliai paliečia odą, nedelsdami ją kruopščiai nuplaukite muilu ir vandeniu. Jei miltelių patenka į akis, nosį ar burną, kruopščiai nuplaukite tą vietą vandeniu.

Ką daryti pavartojus per didelę Azacitidine Accord dozę?

Jei suvartojote daugiau tablečių nei turėtumėte, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vykite į ligoninę. Jei įmanoma, pasiimkite su savimi vaistų pakuotę ir šį lapelį.

Pamiršus pavartoti Azacitidine Accord

Pamiršus pavartoti Azacitidine Accord įprastu laiku, išgerkite įprastą dozę, kai tik prisiminsite tą pačią dieną, o kitą dozę gerkite įprastu laiku kitą dieną. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą ar išvemtą tabletę.

Nustojus vartoti Azacitidine Accord

Nenustokite vartoti Azacitidine Accord, nebent taip liepė gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Nedelsdami pasakykite gydytojui, vaistininkui ar slaugytojui, jeigu gydymo Azacitidine Accord metu pasireiškia bet kuris iš šių simptomų:

- mėlynės ar kraujavimas – tai gali būti dėl sumažėjusio kraujo ląstelių, vadinamų trombocitais, skaičiaus;
- karščiavimas – gali atsirasti dėl infekcijos todėl, kad kraujyje sumažėja leukocitų kaičius; tai gali būti pavojinga gyvybei;
- viduriavimas, vėmimas arba pykinimas.

Kitas šalutinis poveikis apima:

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- vidurių užkietėjimas;
- pilvo skausmas;
- nosies, sinusų ir gerklės infekcijos;
- plaučių infekcija;
- nuovargio ar silpnumo pojūtis;
- apetito sumažėjimas;
- skausmas skirtingose kūno dalyse – gali būti nuo aštraus skausmo iki buko skausmo;
- sustingę sąnariai;
- nugaros skausmas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- gripas;
- šlapimo takų infekcija;
- šienligė;
- nerimas;
- svorio netekimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Azacitidine Accord

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės ir kartono dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Azacitidine Accord sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra azacitidinas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg arba 300 mg azacitidino.
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis, silicifikuota mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska ir magnio stearatas.
- 200 mg tabletės plėvelėje: – hipromeliozė (E464), laktozė monohidratas, polietilenglikolis (E1521), triacetinas (E1518), titano dioksidas (E171), raudonasis geležies oksidas (E172). Žr. 2 skyrių, „Azacitidine Accord sudėtyje yra natrio“.
- 300 mg tabletės plėvelėje: – hipromeliozė (E464), laktozė monohidratas, polietilenglikolis (E1521), triacetinas (E1518), titano dioksidas (E171), raudonasis geležies oksidas (E172), geltonasis geležies oksidas (E172), juodasis geležies oksidas (E172). Žr. 2 skyrių, „Azacitidine Accord sudėtyje yra natrio“.

Azacitidine Accord išvaizda ir kiekis pakuotėje

Azacitidine Accord 200 mg plėvele dengtos tabletės yra rausvos spalvos, maždaug 17 x 7,6 mm dydžio, ovalios formos, plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „MA1“, o kita pusė – lygi.

Azacitidine Accord 300 mg plėvele dengtos tabletės yra rudos spalvos, maždaug 19 x 9 mm dydžio, ovalios formos, plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „MA2“, o kita pusė – lygi.

Azacitidine Accord 200 mg ir 300 mg plėvele dengtos tabletės tiekiamos kartono dėžutėje, kurioje yra 7 ar 14 plėvele dengtų tablečių aliuminio-aliuminio lizdinėse plokštelėse arba aliuminio / PVC / PCTFE lizdinėse plokštelėse su išstumiama aliuminio folija, ir kartono dėžutėje, kurioje yra 7 x 1 ar 14 x 1 plėvele dengtų tablečių kryžmiškai perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n
Edifici Est, 6^a Planta
08039 Barcelona
Ispanija

Gamintojas

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomińska 50
Pabianice, 95-200
Lenkija

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
Utrecht, 3526 KV
Nyderlandai

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, 32009,
Graikija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:

<https://www.ema.europa.eu>.