

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Azacitidine betapharm 25 mg/ml milteliai injekcinei suspensijai

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename miltelių flakone yra 100 mg azacitidino.
Paruošus, kiekviename suspensijos ml yra 25 mg azacitidino.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai injekcinei suspensijai.

Balti arba balti liofilizuoti milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusių pacientų, kuriems negali būti taikoma hemopoezinių kamieninių ląstelių transplantacija (HKLT), gydymas 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 nuo 10-29% blastų kaulų čiulpuose, nesant mieloproliferacinės ligos;
- ūmine mieloidine leukemija (ŪML), esant nuo 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 betapharm galima, tik prižiūrint gydytojui, kuris turi gydymo chemoterapiniais medikamentais patirties. Pacientams reikia iš anksto paskirti antiemetikų dėl 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 toksinio poveikio kraujui ir inkstams (žr. 4.4 skyrių); gali prireikti atidėti kito gydymo ciklo pradžią arba sumažinti dozę, kaip aprašyta žemiau.

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

Dozės koregavimas dėl toksinio poveikio kraujui

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

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

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

Jei gydant Azacitidine betapharm pasireiškė toksinis poveikis kraujui, kitą gydymo ciklą reikia atidėti, kol atsistatys trombocitų ir absoliutus neutrofilų kiekis (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 dozės, 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 + $(0,5 \times [pradinis\ rodmuo - didžiausio\ sumažėjimo\ rodmuo])$

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 betapharm leukocitų, absoliutaus neutrofilų ar trombocitų kiekio sumažėjimas lyginant su ankstesniu gydymu yra $\leq 50\%$ 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 kiekio sumažėjimas yra didesnis kaip 50% lyginant su ankstesniu gydymu, be ląstelių eilės diferenciacijos pagerėjimo, kitą Azacitidine betapharm gydymo ciklą reikia atidėti, kol atsistatys trombocitų ir absoliutus neutrofilų kiekiai. 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 $\leq 50\%$, reikia atidėti gydymą ir sumažinti dozę pagal šią lentelę:

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

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

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

Specialios populiacijos

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams vaistinio preparato dozės koreguoti nerekomenduojama. 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 kiekis serume ar šlapalo azoto kraujyje koncentracija be aiškos priežasties tampa 2 ar daugiau kartų didesni už pradinis rodmenis 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 betapharm negalima vartoti pacientams, kurie serga pažengusiais piktybiniais kepenų navikais (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Vaikų populiacija

Azacitidine betapharm saugumas ir veiksmingumas vaikų populiacijos pacientams 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

Azacitidine betapharm skirtas leisti po oda. Paruoštas Azacitidine betapharm 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 sukietėjusi.

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 pradedant gydymą ir tada, kai reikia, rečiausiai kartą prieš kiekvieną gydymo ciklą, reikia atlikti bendrąjį kraujo ląstelių kiekio 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.

Kepenų nepakankamumas

Oficialių tyrimų su pacientais, sergančiais kepenų nepakankamumu, 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 kiekis serume buvo < 30 g/l. Azacitidino negalima vartoti pacientams, kurie serga pažengusiais piktybiniais kepenų navikais (žr. 4.3 skyrių).

Inkstų nepakankamumas

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 nepakankamumas, nenustatyta, inkstų nepakankamumu sergančius pacientus reikia nuolat atidžiai stebėti dėl toksinio poveikio, nes azacitidinas ir (arba) jo metabolitai pirmiausia išskiriami per inkstus (žr. 4.2 skyrių).

Laboratoriniai tyrimai

Prieš pradedant gydymą ir prieš kiekvieną gydymo ciklą reikia atlikti kepenų funkcijos tyrimus ir nustatyti kreatinino bei hidrokarbonatų kiekį serume. Prieš pradedant gydymą ir tada, kai reikia stebėti atsaką ir toksinį poveikį, bet ne rečiau kaip kartą prieš kiekvieną gydymo ciklą, reikia atlikti išsamų kraujo ląstelių kiekio 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 neištirti. Neseniai gauti klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo pacientai, kurie anksčiau sirgo širdies ir kraujagyslių arba plaučių liga, duomenys parodė reikšmingai padidėjusį širdies reiškinių 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 sindromą (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 distressą), 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 gliutatio 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).

Vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos tyrimų su azacitidinu neatlikta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys. Vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterys 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 šio preparato 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 negalima, 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 (nuo 20-30% blastų kaulų čiulpuose), populiacija
Nepageidaujamos reakcijos, kurios galimai ar tikėtina buvo susiję su Azacitidine betapharm 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 kraujo reakcijos (71,4%), įskaitant trombocitopeniją, neutropeniją ir leukopeniją (paprastai nuo 3-4 laipsnio), virškinimo trakto sutrikimai (60,6%), įskaitant pykinimą, vėmimą (paprastai nuo 1-2 laipsnio), ar injekcijos vietos reakcijos (77,1%, paprastai nuo 1-2 laipsnio).

65 metų ar vyresnių suaugusiųjų, sergančių ŪML, esant $\geq 30\%$ blastų kaulų čiulpuose, populiacija Dažniausiai pasitaikiusios sunkios nepageidaujamos reakcijos ($\geq 10\%$), 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%), svaigimas (2,1%) ir dusulys (2,1%).

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

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas

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

Dažnis apibrėžiamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10000$), 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 bakterinę, virusinę ir grybelinę), neutropeninis sepsis*, kvėpavimo takų infekcija (įskaitant viršutinių takų ir bronchitą), šlapimo takų infekcija, celiulitas, divertikulitas, burnos grybelinė infekcija, sinusitas, faringitas, rinitas, herpes simplex infekcija, odos infekcija			nekrozuojanti s fascitas*

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Dažnis nežinomas
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)					diferenciacijos sindromas*
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 suirimo sindromas	
Psichikos sutrikimai	nemiga	sumišimo būseną, nerimas			
Nervų sistemos sutrikimai	svaigimas, galvos skausmas	intrakranijinis kraujavimas*, apalpinimas, mieguistumas letargija			
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 dantenu, dispepsija			
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			kepenų nepakankamumas*, progresuojanti hepatinė koma		

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Dažnis nežinomas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	petechijos, niežulys (įskaitant generalizuotą niežulį), 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			
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		inkstų nepakankamumas*, hematurija, padidėjęs kreatinino kiekis 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, niežulys, 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

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

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 nuolatinį įprastinio bendrojo kraujo ląstelių kiekio tyrimo stebėjimą ir atidedant azacitidino vartojimą kitame cikle; profilaktikai vartojant antibiotikų ir (arba) pagalbinių 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 vaistų nuo infekcijos ir papildomų 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 pašalinėms poodinio audinio reakcijoms, kaip injekcijos vietos išbėrimas, uždegimas ar niežulys, išbėrimas, paraudimas ir odos pakenkimas gali prireikti gydymo kitais vaistiniais preparatais, pavyzdžiui, antihistamininiais, kortikosteroidų preparatais ir nesteroidiniais vaistiniais preparatais nuo uždegimo (NVNU). Šias odos reakcijas reikia atskirti nuo minkštųjų audinių infekcijų, kartais pasireiškiančių injekcijos vietoje. Vaistui 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, medikamentų nuo viduriavimo bei vidurius laisvinančių ir (arba) išmatas minkštinančius vaistinių preparatų nuo vidurių užkietėjimo.

Inkstų nepageidaujamos reakcijos

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

Kepenų nepageidaujamos reakcijos

Pacientams, kuriems dėl metastazinės ligos nustatyta didelė navikų 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 AML (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 Azacitidine betapharm 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 Azacitidine betapharm 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 Azacitidine betapharm, skaičius, naujų saugumo signalų nenustatyta. Bendrasis saugumo profilis buvo suderinamas su nustatytuoju suaugusiųjų populiacijoje.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą 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 kiekis būtų tinkamas, ir taikyti palaikomąjį gydymą, jei to prireiktų. Specialus antidotas 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 antineoplastinį poveikį, veikiant daugeliui mechanizmų, įskaitant citotoksinį poveikį nenormalioms hemopoetinėms 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. Neproliferuojančios 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, klinikiniais rezultatais neiširta.

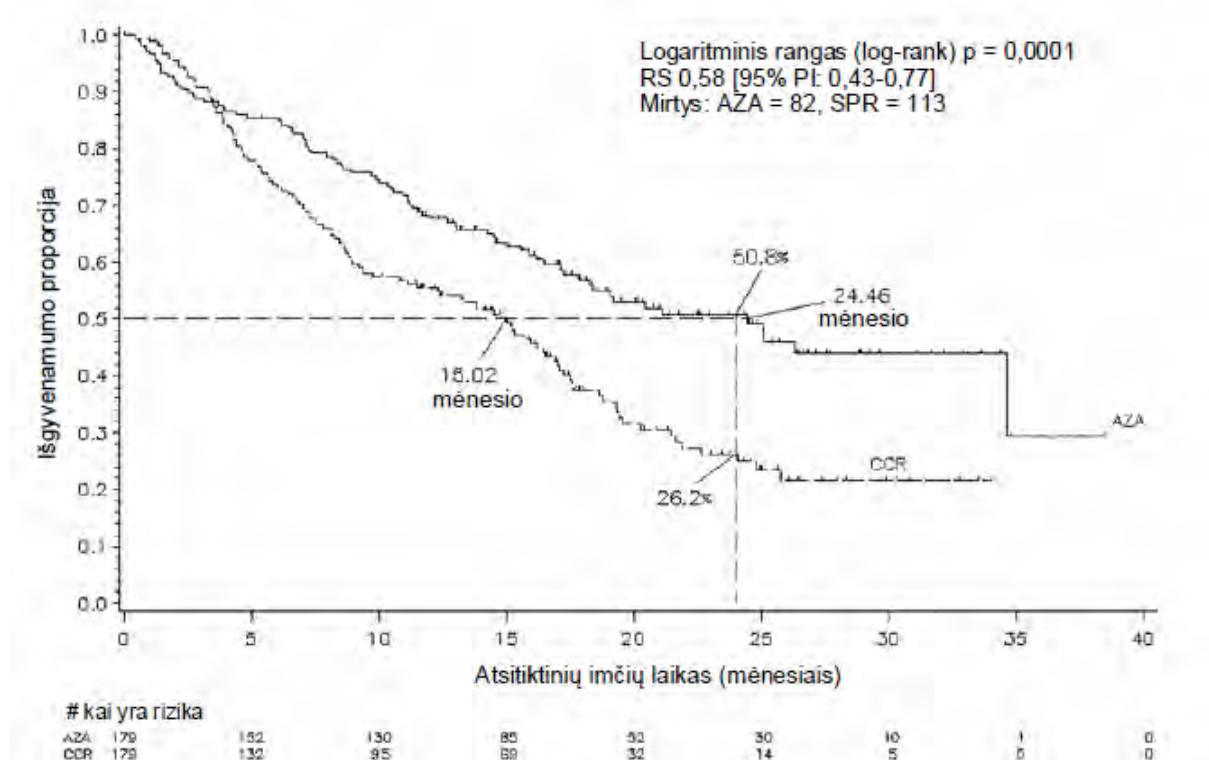
Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

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 švirkščiama Azacitidine betapharm 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 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, sliekšniuotoji logaritminio rango (log-rank) p-reikšmė – buvo 0,0025.

Gydymas azacitidinu taip pat buvo susijęs su citopenijos ir susijusių simptomų sumažėjimu. Gydymui paskyrus azacitidiną sumažėjo eritrocitų ir trombocitų transfuzijų poreikis. Azacitidino grupės pacientų, kurie tyrimo pradžioje buvo priklausomi nuo eritrocitų transfuzijų, grupėje 45,0% iš jų tapo neapreikiusomi nuo eritrocitų transfuzijų visą gydymo laikotarpį, lyginant su 11,4 % pacientų kombinuoto SPR grupėse (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 nepreikiusomi, tarpe vidutinė nepreikiusymo nuo eritrocitų transfuzijų trukmė azacitidino grupėje buvo 13 mėnesių.

Atsaką vertino tyrėjas arba nepreikiusomas 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 kiekį 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%).

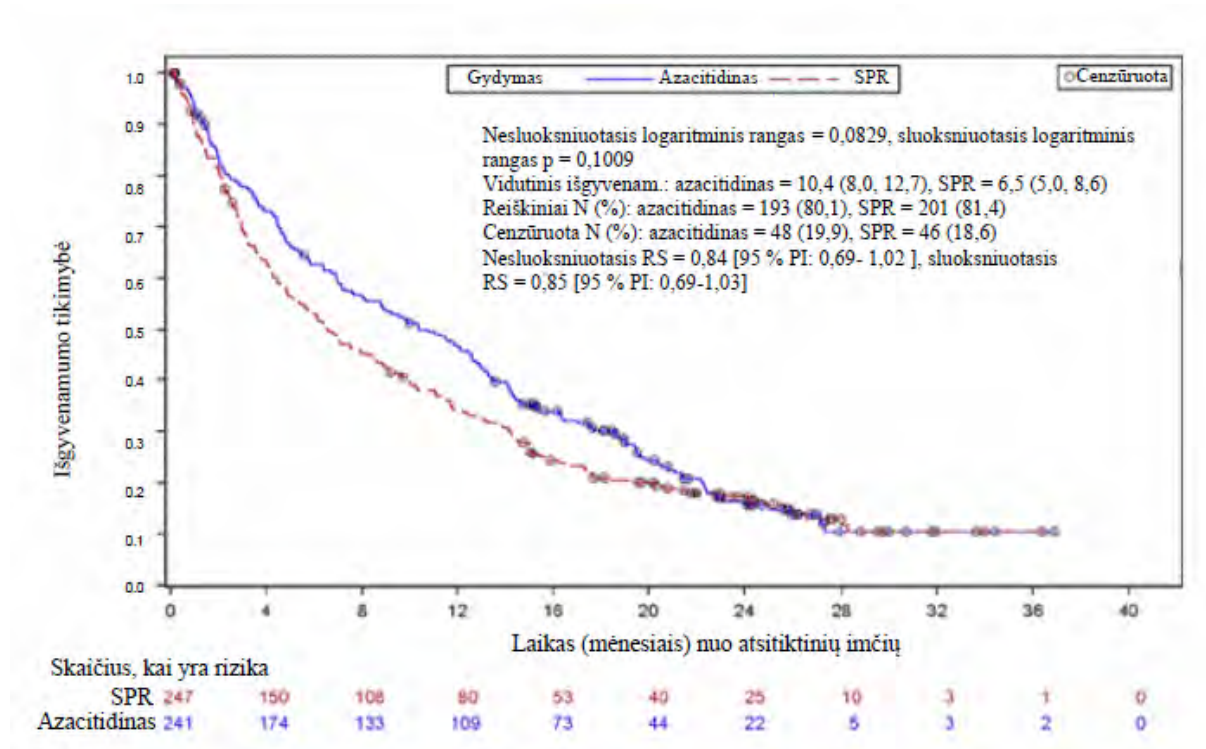
65 metų ar vyresnių suaugusiųjų, sergančių ŪML, esant > 30% blastų kaulų čiulpuose, populiacija
Toliau pateikti rezultatai atspindi ketinamos gydyti populiacijos duomenis, gautus AZA-AML-001 tyrimo metu (patvirtintą indikaciją žr. 4.1 skyriuje).

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 švirkščiamą 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 gydomų pacientų gydymo mediana – 3 ciklai (diapazonas: 1-20), nedidelėmis citarabino dozėmis gydomų pacientų gydymo mediana – 4 ciklai (diapazonas: 1-25) ir standartinė intensyviaja chemoterapija gydomų 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 azacitidinas, 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 azacitidiną 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, azacitidinu 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 azacitidiną. 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, pacienės 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 nevysišku 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 kiekį 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.

Azacitidino grupės pacientų, kurie tyrimo pradžioje buvo priklausomi nuo eritrocitų transfuzijų, grupėje 38,5% (95% PI = 31,1; 46,2) iš jų 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.

Azacitidino grupės pacientų, kurie tyrimo pradžioje buvo priklausomi nuo trombocitų transfuzijų, grupėje 40,6% (95% PI = 30,9; 50,8) iš jų 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 Azacitidine betapharm farmakokinetiką, farmakodinamiką, saugumą ir aktyvumą prieš HKLT vaikams, sergantiems naujai diagnozuota pažengusia MDS arba JMML. Pagrindinis klinikinio tyrimo tikslas buvo įvertinti Azacitidine betapharm 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 Azacitidine betapharm 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 [NF1]). 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 betapharm 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 Azacitidine betapharm prieš HKLT pagerino JMML sergančių pacientų išgyvenamumą.

Tyrimas AZA-AML-004 buvo 2 fazės, daugiacentris, atviras tyrimas, skirtas įvertinti Azacitidine

betapharm saugumą, farmakodinamiką ir veiksmingumą, palyginti su jokio vėžio gydymo netaikymu vaikams ir jauniems suaugusiems, sergantiems ŪML ir patyrusiems molekulinį atkrytį 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 Azacitidine betapharm 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. Šešiams iš 7 pacientų (90 % (95 % PI = 0,4, 1,0), gydytų azacitidinu, atlikta hematopoetinių kamieninių ląstelių transplantacija (HKLT).

Dėl mažo imties dydžio Azacitidine betapharm 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 ng/ml ± 403 ng/ml koncentracija plazmoje buvo pasiekta po dozės paskyrimo praėjus 0,5 valandos (pirmasis mėginių ėmimo laikas). Absolūtus azacitidino biologinis prieinamumas po to, kai jis buvo sušvirkštas po oda (vienkartinės 75 mg/m² dozės), lyginant su tuo, kai buvo švirkščiamas į veną, buvo apie 89 %, įvertinus po kreive esantį plotą (AUC).

Sušvirkštus 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 klirenso rodiklis buvo 147 ± 47 l/val.

Biotransformacija

Remiantis *in vitro* duomenimis, manoma, kad azacitidino metabolizmas nėra reguliuojamas, dalyvaujant citochromo P450 izofermentams (CYP), UDF-gliukuronoziltransferazėms (UGT), sulfotransferazėms (SULT) ir gliutinationo transferazėms (GST).

Vyksta azacitidino spontaninė hidrolizė ir deamininimas, 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, susidarius kliniškai reikšmingai azacitidino koncentracijai plazmoje, vyksta CYP fermentų indukcija arba inhibicija.

Eliminacija

Po suleidimo po oda azacitidinas greitai pašalinamas 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% skirtos radioaktyviosios medžiagos.

Specialios populiacijos

Kepenų nepakankamumo (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 dozė, Azacitidine betapharm 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 Azacitidine betapharm 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 Azacitidine betapharm į veną, farmakokinetikos duomenimis AZA 2002-BA-002 tyrime. Po Azacitidine betapharm 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 molekulinių atkryčių 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.

Inkstų nepakankamumas

Inkstų nepakankamumas neturi reikšmingo poveikio azacitidino farmakokinetikos ekspozicijai po vienkartinę ir daugkartinių injekcijų po oda. Po vienkartinės 75 mg/m² dozės injekcijos po oda tiriamiesiems, kuriems buvo nesunkus, vidutinio sunkumo ir sunkus inkstų nepakankamumas, vidutinės ekspozicijos vertės (AUC ir C_{max}) buvo padidėjusios atitinkamai nuo 11-21%, nuo 15-27% ir nuo 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 nepakankamumas, 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 stimuliuoja hematopoezinės sistemos navikus pelių patelėms po to, kai buvo leidžiamas į pilvaplovės ertmę po 3 kartus per savaitę 52 savaitių laikotarpį. 50 savaitių švirkščiant azacitidiną į pilvaplovės 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 palikuonių žūtis vėlesnio embrioninio ir postnatalinio vystymosi laikotarpiu. Žiurkių patinams, gavusiems šio vaistinio preparato, sumažėjo sėklidžių ir antsėklidžių masė, sumažėjo spermatozoidų kiekis, apvaisintoms patelėms sumažėjo nėštumų dažnis, padaugėjo embriono anomalijų atvejų, daugėjo persileidimo atvejų (žr. 4.6 skyrių).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis (E 421)

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

Nustatyta, kad paruošus Azacitidine betapharm injekciniame vandenyje, kuris nebuvo laikomas šaldytuve, paruoštas vaistinis preparatas 25 °C temperatūroje yra chemiškai ir fiziškai stabilus 45 minutes, o nuo 2 °C iki 8 °C temperatūroje – 8 valandas.

Paruošto vaistinio preparato tinkamumo laiką galima pailginti ruošimui naudojant šaldytuve (nuo 2 °C iki 8 °C) laikytą injekcinį vandenį. Šaldytuve (nuo 2 °C iki 8 °C) laikytame injekciniame vandenyje paruoštas Azacitidine betapharm, 2 °C iki 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 medicinos darbuotojas. Laikymo laikas neturi būti ilgesnis kaip 8 valandos, esant nuo 2 °C iki 8 °C temperatūrai, paruošus injekciniame vandenyje, kuris nebuvo laikomas šaldytuve, arba ne ilgesnis kaip 22 valandos, paruošus šaldytuve (nuo 2 °C iki 8 °C) laikytame injekciniame vandenyje.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Skaidrus stiklinis flakonas (I tipo), kuriame yra 100 mg azacitidino, sandariai užkimštas brombutilo gumos kamščiu su nuplėšiamu gaubteliu.

Pakuotės dydis: 1 flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Saugaus naudojimo rekomendacijos

Azacitidine betapharm 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 gleivinių, kruopščiai nuplaukite vandeniu.

Paruošimo procedūra

Azacitidine betapharm reikia paruošti injekciniame vandenyje. Paruošto vaistinio preparato tinkamumo laiką galima pailginti ruošimui naudojant šaldytuvę (nuo 2 °C iki 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; servetėles, suvilgytas spiritu; 5 ml injekcinį švirkštą (-us) su adata (-omis).
2. Į švirkštą reikia įtraukti 4 ml injekcinio vandens, patikrinant, ar išleistas visas švirkšte užsilikęs oras.
3. Švirkšto, kuriame yra 4 ml injekcinio vandens, 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). Pagamintas 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 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 į 2 švirkštus (pvz., 150 mg dozė = 6 ml, 2 švirkštai, kiekviename švirkšte 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. Švirkštą, kuriame yra paruošta suspensija, reikia padėti, kad sušiltų iki apytiksiai nuo 20 °C iki 25 °C temperatūros, iki 30 minučių prieš suleidžiant vaistus. Jei praėjęs laikas yra ilgesnis nei 30 minučių, suspensiją reikia tinkamai sunaikinti ir paruošti naują dozę. Pakartotinai suplakant, energingai pavoliokite 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.

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

Vartojimo metodas

Paruoštas Azacitidine betapharm turi būti suleidžiamas po oda (adata duriama nuo 45° iki 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

betapharm Arzneimittel GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1416/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2020 m. kovo 24 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

betapharm Arzneimittel GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Vokietija

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 PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytaime 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 KARTONINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Azacitidine betapharm 25 mg/ml milteliai injekcinei suspensijai
azacitidinas

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

Kiekviename flakone yra 100 mg azacitidino. Paruošus, kiekviename suspensijos ml yra 25 mg azacitidino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra manitolio.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai injekcinei suspensijai.
1 flakonas - 100 mg

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
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

Apie paruošto vaisto tinkamumo laiką skaityti pakuotės lapelyje.

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

betapharm Arzneimittel GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1416/001

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 betapharm 25 mg/ml milteliai injekcinei suspensijai
azacitidinas
Leisti po oda

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

100 mg

6. KITA

Citotoksinis

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Azacitidine betapharm 25 mg/ml milteliai injekcinei suspensijai azacitidinas

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

1. Kas yra Azacitidine betapharm ir kam jis vartojamas

Kas yra Azacitidine betapharm

Azacitidine betapharm yra vaistinis preparatas nuo vėžio, priklausantis metabolitus veikiančių vaistų grupei. Azacitidine betapharm sudėtyje yra veikliosios medžiagos azacitidino.

Kam Azacitidine betapharm vartojamas

Azacitidine betapharm naudojamas gydant suaugusiuosius, kuriems negali būti taikoma kamieninių ląstelių transplantacija, gydant:

- didelės rizikos mielodisplastinius 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 Azacitidine betapharm veikia

Azacitidine betapharm veikia trukdydamas augti vėžinėms ląstelėms. Azacitidinas įjungiamas į ląstelių genų medžiagas (ribonukleino rūgštį (RNR) ir deoksiribonukleorūgštį (DNR)). Manoma, kad preparatas 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 mielodisplastinius sutrikimus, ir nužudo vėžines ląsteles sergant leukemija.

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

2. Kas žinotina prieš vartojant Azacitidine betapharm

Azacitidine betapharm vartoti negalima

- jeigu yra alergija azacitidinui 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 betapharm:

- jeigu Jūsų trombocitų, eritrocitų arba leukocitų kiekis 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 betapharm gali sukelti sunkią imuninę reakciją, vadinamą diferenciacijos sindromu (žr. 4 skyrių).

Kraujo tyrimas

Prieš pradėdant gydymą Azacitidine betapharm 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 betapharm nerekomenduojama vartoti vaikams ir jaunesniems nei 18 metų paaugliams.

Kiti vaistai ir Azacitidine betapharm

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 betapharm gali turėti įtakos kitų vaistų veikimui. Taip pat kai kurie kiti vaistai gali turėti įtakos Azacitidine betapharm veikimui.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

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

Nėštumas

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

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

Jei gydymo Azacitidine betapharm metu pastotumėte, nedelsdama praneškite gydytojui.

Žindymo laikotarpis

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

Vaisingumas

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

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 betapharm

Prieš vartojant Azacitidine betapharm, 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 betapharm vartojamas kasdien, po to daroma 3 savaitių pertrauka. Šis

„gydymo ciklas“ bus kartojamas kas 4 savaites. Paprastai turėtų 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 atsirandanti 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 kiekio kraujyje simptomai.
- **Pasunkėjęs kvėpavimas, lūpų tinimas, niežulys ar išbėrimas.** Šie reiškiniai gali atsirasti dėl alerginės (padidėjusio jautrumo) reakcijos.

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 vartotojų)

- Sumažėjęs eritrocitų kiekis (anemija). Galite jausti nuovargį ir būti išblyškę.
- Sumažėjęs leukocitų kiekis. Kartu gali būti karščiavimas. Taip pat galite greičiau susirgti infekcine liga.
- Trombocitų kiekio sumažėjimas (trombocitopenija). Didesnis polinkis į kraujavimą ir mėlynių 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.
- Niežulys.
- Karščiavimas.
- Nosies ir gerklės skausmas.
- Galvos svaigimas.
- Galvos skausmas.
- Sutrikęs miegas (nemiga).
- Kraujavimas iš nosies (epistaksė).

- Raumenų skausmas.
- Silpnumas (astenija).
- Svorio sumažėjimas.
- Sumažėjusi kalio koncentracija kraujyje.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 vartotojų)

- Vidinis galvos kraujavimas.
- Bakterijų sukelta kraujo infekcija (sepsis). Tai gali būti dėl mažo leukocitų kiekio Jūsų kraujyje.
- Kaulų čiulpų nepakankamumas. Dėl to gali sumažėti raudonųjų ir baltųjų kraujo kūnelių bei trombocitų kiekis.
- Mažakraujystės rūšis, kurios metu sumažėja eritrocitų ir leukocitų bei trombocitų kiekis.
- Šlapimo takų infekcija.
- Virusinė infekcija, kuri sukelia lūpų pūslelinę (*herpes*).
- Kraujavimas iš dantenų, kraujavimas iš skrandžio arba žarnyno, kraujavimas dėl išangės srityje esančių mazgų (hemorojinis 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, niežulys 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.
- Kraujospūdžio sumažėjimas stojantis (ortostatinė hipotenzija), sukeliantis svaigulį stojantis ar sėdantis.
- Miegoistumas.
- Kraujavimas dėl įstatytokateterio.
- 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).
- Širdies kaupimasis aplink širdį (perikardo efuzija).

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 vartotojų)

- Alerginė (padidėjusio jautrumo) reakcija.
- Drebulys.
- Kepenų nepakankamumas.
- Didelės, tamsiai violetinės, iškilusios, skausmingos dėmės ant odos, su karščiavimu.
- Skausmingas odos opėjimas (gangreninė pioderma).
- Širdiplėvės uždegimas (perikarditas).

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 vartotojų)

- Sausas kosulys.
- Neskausmingas pirštų galų patinimas (kuokiški pirštai).
- Naviko suirimo sindromas – metabolizmo 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 įvertintas 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 betapharm

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

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Neatidarytiems šio vaisto flakonams specialių laikymo sąlygų nėra.

Vartojant nedelsiant

Paruošus suspensiją, ją reikia suleisti per 45 minutes.

Kai vartojama vėliau

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

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

Suspensiją reikia padėti, kad sušiltų iki kambario temperatūros (nuo 20 °C iki 25 °C), iki 30 minučių prieš suleidžiant vaistus.

Jei suspensijoje yra didelių dalelių, ją reikia sunaikinti.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Azacididine betapharm sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra azacidinas. Viename flakone yra 100 mg azacididino. Po paruošimo su 4 ml injekcinio vandens, suspensijoje yra 25 mg/ml azacididino.
- Pagalbinė medžiaga yra manitolis (E 421).

Azacididine betapharm išvaizda ir kiekis pakuotėje

Azacididine betapharm yra balti milteliai injekcinei suspensijai, tiekiami stikliniame flakone, kuriame yra 100 mg azacididino. Kiekvienoje pakuotėje yra vienas flakonas.

Registruotojas ir gamintojas

betapharm Arzneimittel GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Vokietija

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

Reddy Pharma Iberia S.A.U.

Polska

betapharm Arzneimittel GmbH

Avenida Josep Tarradellas n° 38
E-08029 Barcelona
Tel: + 34 93 355 49 16
spain@drreddys.com

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

France

Reddy Pharma SAS
9 avenue Edouard Belin
F-92500 Rueil-Malmaison
Tél: + 33 1 85 78 17 34
pv-infomedfrance@drreddys.com

Portugal

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

Hrvatska

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

România

Dr. Reddy's Laboratories Romania SRL
Tel: + 4021 224 0032
office@drreddys.ro

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Dr. Reddy's Laboratories (UK) Limited
6 Riverview Road, East Riding Of Yorkshire
HU17 0LD Beverley
Tel: + 44(0)1482 389858
customerseviceuk@drreddys.com

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informaciją apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://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

Azacitidine betapharm 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 gleivinių, kruopščiai nuplaukite vandeniu.

Nesuderinamumas

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

Paruošimo procedūra

Azacitidine betapharm reikia paruošti injekciniame vandenyje. Paruošto vaistinio preparato tinkamumo laiką galima pailginti ruošimui naudojant šaldytuvę (nuo 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; servetėles, suvilgytas spiritu;
5 ml injekcinį švirkštą (-us) su adata (-omis).
2. Į švirkštą reikia įtraukti 4 ml injekcinio vandens, patikrinant, ar išleistas visas švirkšte užsilikęs oras.
3. Švirkšto, kuriame yra 4 ml injekcinio vandens, adata reikia pradurti guminį azacitidino flakono dangtelį 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). Pagamintas 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 uždaroose sistemose, todėl negalima naudoti tokių sistemų paruošto vaistinio preparato leidimui.
5. Guminį dangtelį 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 į 2 švirkštus (pvz., 150 mg dozė = 6 ml, 2 švirkštai, kiekviename švirkšte 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 pavoliokite 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 betapharm suspensiją galima paruošti prieš pat vartojimą, o paruošta suspensija turi būti suleista per 45 minutes. Jei praėjęs laikas yra ilgesnis nei 45 minutės, paruoštą suspensiją reikia tinkamai sunaikinti ir paruošti naują dozę.

Vėlesniam vartojimui

Injekciniame vandenyje, kuris nebuvo laikomas šaldytuvę, paruoštą suspensiją reikia tuoj pat po paruošimo dėti į šaldytuvą (nuo 2 °C - 8 °C temperatūroje) ir laikyti šaldytuvę ne ilgiau kaip

8 valandas. Jei laikymo šaldytuve laikas yra ilgesnis nei 8 valandos, suspensiją reikia tinkamai sunaikinti ir paruošti naują dozę.

Šaldytuve (nuo 2 °C - 8 °C) laikytame injekciniam vandenyje, paruoštą suspensiją reikia tuoj pat po paruošimo dėti į šaldytuvą (nuo 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.

Švirkštą, kuriame yra paruošta suspensija, reikia padėti, kad sušiltų iki apytiksliai 20 °C - 25 °C temperatūros, iki 30 minučių prieš suleidžiant vaistus. 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.

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

Vartojimo metodas

Paruoštos suspensijos nefiltruokite.

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

Didesnės kaip 4 ml dozės turi būti švirkščiamos 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 sukietėjusi.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.