

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Azacitidine betapharm 25 mg/ml pulveris injekciju suspensijas pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs pulvera flakons satur 100 mg azacitidīna (*Azacitidinum*).

Pēc sagatavošanas katrs ml suspensijas satur 25 mg azacitidīna.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris injekciju suspensijas pagatavošanai.

Balts līdz gandrīz balts liofilizēts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Azacitidine betapharm ir paredzēts pieaugušo pacientu ārstēšanai ar šādām diagnozēm, kuri nav piemēroti asinsrades cilmes šūnu transplantācijai (ACŠT):

- vidēja-2 un augsta riska mielodisplastiskais sindroms (MDS) saskaņā ar Starptautiskās prognostiskās skalas sistēmu (*International Prognostic Scoring System – IPSS*);
- hroniska mielomonocitāra leikoze (HMML) ar 10-29% blastu šūnām kaulu smadzenēs bez mieloproliferatīviem traucējumiem;
- akūta mieloleikoze (AML) ar 20-30% blastu šūnām un vairāku šūnu līniju displāziju saskaņā ar Pasaules Veselības organizācijas (PVO) klasifikāciju;
- AML ar > 30% kaulu smadzeņu blastu atbilstoši PVO klasifikācijai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Azacitidine betapharm terapija jāuzsāk un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze ķīmijterapijas līdzekļu lietošanā. Pacienti pirms zāļu lietošanas jāsaņem pretvemšanas līdzekļi sliktas dūšas un vemšanas novēršanai.

Devas

Ieteicamā sākuma deva pirmajam ārstēšanas ciklam visiem pacientiem neatkarīgi no sākotnējiem hematoloģiskajiem laboratorijas rādītājiem ir 75 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma, injicējot subkutāni katru dienu 7 dienas, kam seko 21 dienas pārtraukums (28 dienu ārstēšanas cikls).

Pacienti ir ieteicams saņemt vismaz 6 ārstēšanas ciklus. Ārstēšana jāturpina tik ilgi, kamēr pacientam no tās ir ieguvums vai līdz slimības progresēšanai.

Pacienti ir jānovēro, lai noteiktu, vai tiem neatfistās hematoloģiska reakcija/toksicitāte un nieru toksicitāte (skatīt 4.4. apakšpunktu); var būt nepieciešams atlikt nākamā cikla uzsākšanu vai samazināt devu, atbilstoši tālāk aprakstītajiem norādījumiem.

Azacitidine betapharm un azacitidīna iekšķīgi lietojamās formas nav savstarpēji aizvietošanas. Iedarbības atšķirību dēļ ieteikumi par devu un lietošanas shēmu iekšķīgi lietojamam azacitidīnam un azacitidīna injicējamai zāļu formai ir atšķirīgi. Veselības aprūpes speciālistiem ieteicams pārbaudīt zāļu nosaukumu, devu un ievadīšanas veidu.

Laboratoriskie testi

Pirms terapijas uzsākšanas un pirms katra ārstēšanas cikla jānosaka aknu funkcionālie testi, kreatinīna līmenis serumā un bikarbonātu līmenis serumā. Pilna asins aina jānosaka pirms terapijas sākuma un pēc vajadzības, bet vismaz pirms katra ārstēšanas cikla, lai kontrolētu atbildes reakciju un toksicitāti.

Devas pielāgošana hematoloģiskās toksicitātes gadījumā

Hematoloģiskā toksicitāte tiek definēta kā maksimāli mazākais šūnu skaits (*nadir*) dotajā ciklā, ja trombocītu skaits ir $\leq 50,0 \times 10^9/l$ un/vai absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (*absolute neutrophil count* – ANC) ir $\leq 1 \times 10^9/l$.

Atjaunošanās tiek definēta kā šūnu līnijas(-u) skaita palielināšanās pēc hematoloģiskās toksicitātes par vismaz pusi no absolūtās starpības starp mazāko šūnu skaitu un sākotnējo šūnu skaitu, pieskaitot mazāko šūnu skaitu (t.i., šūnu skaits pēc atjaunošanās $\geq$ mazākais šūnu skaits + $(0,5 \times [$ sākotnējais šūnu skaits – mazākais šūnu skaits $])$).

Pacienti bez samazināta sākotnējā asins šūnu skaita (t.i., leukocītu skaits $\geq 3,0 \times 10^9/l$ un absolūtais neitrofilo leukocītu skaits $\geq 1,5 \times 10^9/l$, un trombocītu skaits $\geq 75,0 \times 10^9/l$) pirms pirmā ārstēšanas cikla

Ja pēc Azacitidine betapharm lietošanas novēro hematoloģisku toksicitāti, nākamais ārstēšanas cikls jāatliek, līdz atjaunojas absolūtais neitrofilo leukocītu skaits un trombocītu skaits. Ja atjaunošanos panāk 14 dienu laikā, devas pielāgošana nav nepieciešama. Tomēr, ja atjaunošanos nepanāk 14 dienu laikā, deva jāsamazina saskaņā ar tālāk norādīto tabulu. Pēc devas pielāgošanas cikla ilgums jāatjauno līdz 28 dienām.

Mazākais šūnu skaits ciklā		Devas nākamajā ciklā, ja atjaunošanās* nav sasniegta 14 dienu laikā (%)
Absolūtais neitrofilo leukocītu skaits ($\times 10^9/l$)	Trombocīti ($\times 10^9/l$)	
$\leq 1,0$	$\leq 50,0$	50%
$> 1,0$	$> 50,0$	100%

*Atjaunošanās = šūnu skaits $\geq$ mazākais šūnu skaits + $(0,5 \times [$ sākotnējais šūnu skaits – mazākais šūnu skaits $])$.

Pacienti ar samazinātu sākotnējo asins šūnu skaitu (t.i., leukocīti $< 3,0 \times 10^9/l$ vai absolūtais neitrofilo leukocītu skaits $< 1,5 \times 10^9/l$, vai trombocītu skaits $< 75,0 \times 10^9/l$) pirms pirmā ārstēšanas cikla

Ja pēc Azacitidine betapharm lietošanas leukocītu skaits, absolūtais neitrofilo leukocītu skaits vai trombocītu skaits samazinās $\leq 50\%$ vai vairāk nekā par 50% no pirmsterapijas rādītājiem, bet vērojama uzlabošanās kādas šūnu līnijas diferenciācijas procesā, nākamais ārstēšanas cikls nav jāatliek un nav nepieciešama devas piemērošana.

Ja pēc lietošanas leukocītu skaits, absolūtais neitrofilo leukocītu skaits vai trombocītu skaits ir lielāks par 50% no pirmsterapijas rādītājiem un šūnu līnijas diferenciācijas process neuzlabojas, nākamais Azacitidine betapharm ārstēšanas cikls jāatliek, līdz atjaunojas absolūtais neitrofilo leukocītu skaits un trombocītu skaits. Ja atjaunošanās tiek sasniegta 14 dienu laikā, devas piemērošana nav nepieciešama. Tomēr, ja atjaunošanos nepanāk 14 dienu laikā, jāizvērtē kaulu smadzeņu šūnu piesātinājums. Ja kaulu smadzeņu šūnu piesātinājums ir $> 50\%$, deva nav jāpiemēro. Ja kaulu smadzeņu šūnu piesātinājums ir $\leq 50\%$, ārstēšana jāatliek un deva jāsamazina saskaņā ar tālāk norādīto tabulu.

Kaulu smadzeņu šūnu piesātinājums	Devas nākamajā ciklā, ja atjaunošanās nav panākta 14 dienu laikā (%)	
	Atjaunošanās* ≤ 21 diena	Atjaunošanās* > 21 diena
15-50%	100%	50%
$< 15\%$	100%	33%

*Atjaunošanās = šūnu skaits $\geq$ mazākais šūnu skaits + $(0,5 \times [$ sākotnējais šūnu skaits – mazākais šūnu skaits $])$.

Pēc devas pielāgošanas nākamā cikla ilgums jāatjauno līdz 28 dienām.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem īpaša devas pielāgošana nav ieteicama. Tā kā gados vecākiem pacientiem ir paaugstināts nieru funkcijas traucējumu risks, var būt lietderīgi kontrolēt nieru funkciju.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem azacitidīnu var ievadīt bez sākotnējas devas pielāgošanas (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ja novēro neizskaidrojamu seruma bikarbonātu līmeņa samazināšanos zem 20 mmol/l, deva nākamajā ārstēšanas ciklā jāsamazina par 50 %. Ja novēro neizskaidrojamu seruma kreatinīna vai asins urīnvielas slāpekļa (AUS) līmeņa paaugstināšanos ≥ 2 reizes virs sākotnējā līmeņa un virs augšējās normas robežas (ANR), nākamais ārstēšanas cikls jāatliek, līdz rādītāji atgriežas normas vai sākotnējā līmenī, un deva nākamajā ārstēšanas ciklā jāsamazina par 50 % (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Oficiāli pētījumi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikti (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem rūpīgi jānovēro, vai nerodas nevēlamas blakusparādības. Īpašu norādījumu attiecībā uz sākotnējās devas piemērošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem pirms terapijas uzsākšanas nav; turpmāk deva jāpielāgo atbilstoši hematoloģiskajiem laboratorijas rādītājiem. Azacitidine betapharm ir kontrindicēts pacientiem ar progresējošiem ļaundabīgiem aknu audzējiem (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Azacitidine betapharm drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 17 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, bet ieteikumus par devām nevar sniegt.

Lietošanas veids

Azacitidine betapharm paredzēts subkutānai lietošanai. Azacitidine betapharm pēc sagatavošanas jāinjicē subkutāni augšdelmā, augšstilbā vai vēderā. Injekciju vietas jāmaina. Jaunas injekcijas jāizdara vismaz 2,5 cm no iepriekšējās vietas, un nekad tādās vietās, kur ir sāpīgums, asinsizplūdumi, apsārtums vai sacietējums.

Pēc sagatavošanas suspensiju nedrīkst filtrēt. Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Progresējoši ļaundabīgi aknu audzēji (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Bērna barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hematoloģiskā toksicitāte

Ārstēšana ar azacitidīnu ir saistīta ar anēmiju, neitropēniju un trombocitopēniju, it sevišķi pirmo 2 ārstēšanas ciklu laikā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pilna asins aina jāizmeklē pēc vajadzības, kontrolējot ārstēšanas atbildes reakciju un toksicitāti, bet vismaz pirms katra ārstēšanas cikla. Pēc ieteicamās devas ievadīšanas pirmajā ciklā, turpmākajos ārstēšanas ciklos deva jāsamazina vai tās ievadīšana jāatliek, pamatojoties uz mazāko šūnu skaitu un hematoloģisko atbildes reakciju (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacientiem jānodod atbilstoši norādījumi nekavējoties ziņot par drudža epizodēm. Pacientiem un ārstiem arī jānovēro iespējamās asiņošanas pazīmes un simptomi.

Aknu darbības traucējumi

Oficiāli pētījumi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikti. Pacientiem ar ievērojamu audzēja masu sakarā ar metastāzēm, it īpaši pacientiem, kuriem sākotnējais albumīna līmenis serumā bija < 30 g/l, ziņots par progresējošu aknu komu un nāvi azacitidīna lietošanas laikā. Azacitidīns ir kontrindicēts pacientiem ar progresējošiem ļaundabīgiem aknu audzējiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem pēc intravenozas azacitidīna lietošanas kombinācijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem ziņots par nieru darbības traucējumiem, ieskaitot paaugstinātu seruma kreatinīna līmeni, nieru mazspēju un nāvi. Turklāt 5 pacientiem ar hronisku mieloleikozi (HML), kuri tika ārstēti ar azacitidīnu un etopozīdu novērota arī nieru tubulārā acidoze, definēta kā seruma bikarbonātu līmeņa pazemināšanās < 20 mmol/l, saistībā ar urīna alkalizāciju un hipokaliēmiju (kālija līmenis serumā < 3 mmol/l). Ja novēro neizskaidrojamu seruma bikarbonātu līmeņa pazemināšanos (< 20 mmol/l) vai seruma kreatinīna, vai AUS paaugstināšanos, deva jāsamazina vai tās ievadīšana jāatliek (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem jāiesaka nekavējoties ziņot veselības aprūpes darbiniekam par oligūriju vai anūriju.

Lai gan klīniski nozīmīgas atšķirības nevēlamu blakusparādību biežumā pacientiem ar normālu nieru darbību un pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nenovēroja, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem rūpīgi jākontrolē toksicitāte, jo azacitidīns un/vai tā metabolīti galvenokārt izdalās caur nierēm (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Laboratorijas testi

Pirms terapijas uzsākšanas un pirms katra ārstēšanas cikla jānosaka aknu funkcionālie testi, kreatinīna līmenis serumā un bikarbonātu līmenis serumā. Pilna asins aina jāizmeklē pirms terapijas sākuma un pēc vajadzības, lai kontrolētu ārstēšanas atbildes reakciju un toksicitāti, bet vismaz pirms katra ārstēšanas cikla, skatīt arī 4.8. apakšpunktu.

Sirds un plaušu slimības

Pacienti ar smagu sastrēguma sirds mazspēju, klīniski nestabilu sirds slimību vai plaušu slimību anamnēzē tika izslēgti no centrāliem reģistrācijas pētījumiem (AZA PH GL 2003 CL 001 un AZA-AML-001), un tāpēc azacitidīna drošums un efektivitāte šiem pacientiem nav noteikta. Klīniska pētījuma jaunākie dati pacientiem ar zināmu sirds-asinsvadu sistēmas slimību vai plaušu slimību anamnēzē, lietojot azacitidīnu, liecināja par nozīmīgu kardioloģisko notikumu sastopamības palielināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tāpēc azacitidīnu šiem pacientiem ieteicams ordinēt piesardzīgi. Pirms ārstēšanas un ārstēšanas laikā jāapsver sirds un plaušu darbības izvērtēšana.

Nekrotizējošs fascīts

Par pacientiem, kas ārstēti ar azacitidīnu, saņemti ziņojumi par nekrotizējošu fascītu, ieskaitot letālus gadījumus. Pacientiem, kam attīstās nekrotizējošs fascīts, terapija ar azacitidīnu jāpārtrauc un nekavējoties jāsāk piemērota ārstēšana.

Audzēja sabrukšanas sindroms

Pacienti, kuriem ir augsta audzēja slodze pirms terapijas uzsākšanas, ir pakļauti audzēja sabrukšanas sindroma riskam. Šie pacienti rūpīgi jānovēro un jāveic atbilstoši piesardzības pasākumi.

Diferenciācijas sindroms

Ziņots, ka injicējamu azacitidīnu saņēmušiem pacientiem novērots diferenciācijas sindroms (ko sauc arī par retīnskābes sindromu). Diferenciācijas sindroms var būt letāls, un iespējamie tā simptomi un klīniskās izpausmes ir respiratoriskais distress, infiltrāti plaušās, drudzis, izsitumi, plaušu tūska, perifēriska tūska, strauja ķermeņa masas palielināšanās, pleiras izsvīdums, perikarda izsvīdums, hipotensija un nieru darbības traucējumi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tiklīdz rodas simptomi vai pazīmes, kas liecina par diferenciācijas sindromu, jāapsver ārstēšana ar lielām i. v. kortikosteroīdu devām un hemodinamikas uzraudzība. Jāapsver, vai līdz simptomu izzušanai uz laiku pārtraukt injicējamā azacitidīna lietošanu, un to atsākot ir ieteicams ievērot piesardzību.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pamatojoties uz *in vitro* datiem, nav konstatēta azacitidīna metabolisma saistība ar citohroma P450 izoenzīmiem (CYP), UDP-glikuronoziltransferāzēm (UGT), sulfotransferāzēm (SULT) un glutationtransferāzēm (GST); tāpēc ar šiem metabolisma enzīmiem saistīta mijiedarbība *in vivo* nav sagaidāma.

Klīniski nozīmīga inhibējoša vai inducējoša azacitidīna ietekme uz citohroma P450 enzīmiem ir maz ticama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Oficiāli pētījumi par azacitidīna mijiedarbību ar citām zālēm nav veikti.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā un vismaz 6 mēnešus pēc ārstēšanas beigām jālieto efektīva kontracepcijas metode. Vīriešiem ieteicams neradīt pēcnācējus terapijas laikā un izmantot efektīvu kontracepcijas metodi ārstēšanas laikā un vismaz 3 mēnešus pēc tās.

Grūtniecība

Dati par azacitidīna lietošanu grūtniecības laikā nav pietiekami. Pētījumi ar pelēm pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Pamatojoties uz dzīvnieku pētījumu rezultātiem un azacitidīna darbības mehānismu, šīs zāles grūtniecības laikā un it īpaši pirmajā trimestrī nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūtas nepieciešamības. Katrā individuālā gadījumā jāizvērtē ārstēšanas ieguvumi salīdzinājumā ar iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai azacitidīns vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Tā kā bērnam iespējamās nopietnas blakusparādības, azacitidīna lietošanas laikā bērna barošana ar krūti ir kontrindicēta.

Fertilitāte

Datu par azacitidīna ietekmi uz cilvēku auglību nav. Pētījumos ar dzīvniekiem dokumentētas ar azacitidīna lietošanu saistītas nevēlamas blakusparādības attiecībā uz tēviņu auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas uzsākšanas vīriešu dzimuma pacientiem jāiesaka konsultēties par spermas saglabāšanu.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Azacitidīns maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc azacitidīna lietošanas ziņots par nogurumu. Tāpēc ieteicams ievērot piesardzību, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Pieaugušo populācija ar MDS, HMML un AML (20-30% kaulu smadzeņu blastu)

Nevēlamās blakusparādības, kas atzītas par iespējami vai varbūtēji saistītām ar Azacitidine betapharm lietošanu, konstatētas 97% pacientu.

Visbiežāk ziņotās nopietnās nevēlamās blakusparādības pēc centrālā klīniskā pētījuma datiem (AZA PH GL 2003 CL 001) bija febrilā neitropēnija (8,0%) un anēmija (2,3%), par kurām ziņots arī papildu pētījumos (CALGB 9221 un CALGB 8921). Šajos 3 pētījumos citas nopietnās blakusparādības bija infekcijas, piemēram, neitropēniska sepse (0,8%) un pneimonija (2,5%) (daži gadījumi ar letālu iznākumu), trombocitopēnija (3,5%), pastiprinātas jutības reakcijas (0,25%) un asiņošanas (piem., cerebrāla asiņošana [0,5%], kuņģa-zarnu trakta asiņošana [0,8%] un intrakraniāla asiņošana [0,5%]).

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības, lietojot azacitidīnu, bija hematoloģiskās reakcijas (71,4%), ieskaitot trombocitopēniju, neitropēniju un leikopēniju (parasti 3.-4. pakāpe), kuņģa-zarnu trakta traucējumi (60,6%), ieskaitot sliktu dūšu, vemšanu (parasti 1.-2. pakāpe), vai reakcijas injekcijas vietā (77,1%; parasti 1.-2. pakāpe).

Pieaugušu 65 gadus vecu vai vecāku pacientu populācija ar AML, kuriem ir > 30% kaulu smadzeņu blastu

Pētījumā AZA-AML-001 azacitidīna saņēmēju grupā visbiežāk sastopamās nopietnās nevēlamās blakusparādības ($\geq 10\%$) bija febrilā neitropēnija (25,0%), pneimonija (20,3%) un pireksija (10,6%). Citas nevēlamās blakusparādības, par kurām azacitidīna saņēmēju grupā ziņoja retāk, bija sepse (5,1%), anēmija (4,2%), neitropēniska sepse (3,0%), urīnceļu infekcija (3,0%), trombocitopēnija (2,5%), neitropēnija (2,1%), celulīts (2,1%), reibonis (2,1%) un elpas trūkums (2,1%).

Visbiežāk ziņotās ($\geq 30\%$) nevēlamās blakusparādības azacitidīna saņēmēju grupā bija kuņģa-zarnu trakta traucējumi, piemēram, aizcietējumi (41,9%), slikta dūša (39,8%) un caureja (36,9%; parasti 1.-2. pakāpes), vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā, piemēram, pireksija (37,7%, parasti 1.-2. pakāpes), un hematoloģiski traucējumi, piemēram, febrilā neitropēnija (32,2%) un neitropēnija (30,1%; parasti 3.-4. pakāpes).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

1. tabulā minētas nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar azacitidīna terapiju un novērotas klīniskajos MDS un AML pamatpētījumos un pēcreģistrācijas novērojumu laikā.

Sastopamības biežumi definēti kā: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Nevēlamās blakusparādības tabulā norādītas atbilstoši visbiežākajai sastopamībai, kāda novērota jebkurā no klīniskajiem pamatpētījumiem.

1. tabula. Ziņotās nevēlamās blakusparādības pacientiem ar MDS vai AML, kuri ārstēti ar azacitidīnu (dati no klīniskajiem pētījumiem un pēcreģistrācijas novērojumiem)

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi
Infekcijas un infestācijas	pneimonija* (arī bakteriāla, vīrusu un sēnīšu), nazofaringīts	sepsē* (tajā skaitā bakteriāla, vīrusu un sēnīšu), neitropēniska sepsē*, elpceļu infekcija (arī augšējo elpceļu un bronhīts), urīnceļu infekcija, celulīts, divertikulīts, mutes sēnīšu infekcija, sinusīts, faringīts, rinīts, <i>herpes simplex</i> , ādas infekcija			nekrotizējošs fascīts*
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)					diferenciācijas sindroms*, ^a
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	febrilā neitropēnija*, neitropēnija, leukopēnija, trombocitopēnija, anēmija	pancitopēnija*, kaulu smadzeņu mazspēja			
Imūnās sistēmas traucējumi			paaugstinātas jutības reakcijas		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	anoreksija, samazināta apetīte, hipokaliēmija	dehidratācija		audzēja sabrukšanas sindroms	
Psihiskie traucējumi	bezmiegs	apjukuma stāvoklis, nemiers			
Nervu sistēmas traucējumi	reibonis, galvassāpes	intrakraniāla asiņošana*, ģībonis, miegainība, letargija			
Acu bojājumi		acs asiņošana, konjunktīvas asiņošana			
Sirds funkcijas traucējumi		izsvīdums perikarda dobumā	perikardīts		
Asinsvadu sistēmas traucējumi		hipotensija*, hipertensija, ortostatiska hipotensija, hematoma			

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Elpas trūkums, deguna asiņošana	pleiras izsvīdums, aizdusa pie fiziskas slodzes, faringolaringeālas sāpes		intersticiāla plaušu slimība	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	caureja, vemšana, aizcietējums, slikta dūša, sāpes vēderā (arī nepatīkama sajūta pakrūtē un vēderā)	kuņģa-zarnu trakta asiņošana* (arī skaitā asiņošana mutes dobumā), hemoroidāla asiņošana, stomatīts, smaganu asiņošana, dispepsija			
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			aknu mazspēja*, progresējoša aknu komu		
Ādas un zemādas audu bojājumi	petēhijas, nieze (arī vispārēja), izsitumi, ekhimoze	purpura, alopecija, nātrene, eritēma, makulāri izsitumi	akūta febrila neitrofila dermatoze, gangrenoza piodermija		ādas vaskulīts
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	artralģija, skeleta-muskuļu sāpes (piemēram, muguras, kaulu, kā arī sāpes ekstremitātēs)	muskuļu spazmas, mialģija			
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		nieru mazspēja*, hematūrija, paaugstināts kreatinīna līmenis serumā	nieru tubulārā acidoze		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	pireksija*, vājums, astēnija, sāpes krūtīs, apsārtums injekcijas vietā, sāpes injekcijas vietā, reakcija injekcijas vietā (nespecifiska)	asinsizplūdumi, hematoma, indurācija, izsitumi, nieze, iekaisums, krāsas izmaiņas, mezgliņi un asiņošana (injekcijas vietā), savārgums, drebuļi, asinsizplūdums katetra vietā		injekcijas vietas nekroze (injekcijas vietā)	
Izmeklējumi	samazināts svars				

* = retos gadījumos ziņots par letālu iznākumu.

^a = skatīt 4.4. apakšpunktu.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Hematoloģiskās blakusparādības

Biežāk ziņotās ($\geq 10\%$) hematoloģiskās blakusparādības, kas saistītas ar azacitidīna terapiju, parasti bija 3. vai 4. pakāpes anēmija, trombocitopēnija, neitropēnija, febrilā neitropēnija un leukopēnija.

Pirmo 2 ārstēšanas ciklu laikā šo parādību risks ir augstāks, bet vēlāk tās novēro retāk pacientiem ar hematoloģiskās funkcijas atjaunošanos. Lielākoties hematoloģisko blakusparādību gadījumā regulāri

kontrolēja pilnu asins ainu un atlika azacitidīna ievadīšanu nākamajā ārstēšanas ciklā, kā arī profilaktiski nozīmēja antibiotiskos līdzekļus un/vai augšanas faktoru (piem., G-CSF) neitropēnijas gadījumā, un, pēc vajadzības, transfūzijas anēmijas vai trombocitopēnijas gadījumā.

Infekcijas

Mielosupresija var izraisīt neitropēniju un paaugstināt infekcijas risku. Pacientiem, kuri saņēma azacitidīnu, ziņots par tādām nopietnām nevēlamām blakusparādībām kā sepse, tajā skaitā neitropēniska sepse un pneimonija, - dažos gadījumos ar letālu iznākumu. Infekciju gadījumā var pielietot pretinfekciju līdzekļus un neitropēnijas gadījumā – augšanas faktoru (piem., G-CSF).

Asiņošana

Pacientiem, kuri saņem azacitidīnu, var parādīties asiņošana. Ziņots par nopietnām blakusparādībām, piemēram, kuņģa-zarnu trakta asiņošanu un intrakraniālu asiņošanu. Pacienti jānovēro, vai neparādās asiņošanas pazīmes un simptomi, it sevišķi pacientiem ar iepriekšēju vai ar ārstēšanu saistītu trombocitopēniju.

Paaugstināta jutība

Pacientiem, kuri saņem azacitidīnu, ziņots par nopietnām paaugstinātas jutības reakcijām. Anafilaksei līdzīgas reakcijas gadījumā azacitidīna terapija nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša simptomātiska ārstēšana.

Ādas un zemādas audu blakusparādības

Vairākums ādas un zemādas audu blakusparādību bija saistītas ar injekcijas vietu. Neviena no šīm blakusparādībām nebija tik nopietna, lai pārtrauktu azacitidīna terapiju vai samazinātu azacitidīna devu centrālajos klīniskajos pētījumos. Lielāko daļu blakusparādību novēroja pirmo 2 ārstēšanas ciklu laikā, un tām bija tieksme samazināties nākamajos ciklos. Zemādas nevēlamās blakusparādības, piemēram, injekcijas vietas izsitumus/iekaisumu/niezi, izsitumus, eritēmu un ādas bojājumus, var būt nepieciešams ārstēt ar piemērotām zālēm, piemēram, antihistamīna līdzekļiem, kortikosteroīdiem un nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (NSPL). Šīs ādas reakcijas jāatšķir no mīksto audu infekcijām, kas dažkārt rodas injekcijas vietā. Pēcreģistrācijas periodā pēc azacitidīna ievadīšanas ziņots par mīksto audu infekcijām, ieskaitot celulītu un nekrotizējošu fascītu, kas retos gadījumos izraisīja nāvi. Par infekciju nevēlamo blakusparādību klīnisko pārraudzību skatīt sadaļu „Infekcijas” 4.8. apakšpunktā.

Kuņģa-zarnu trakta blakusparādības

Biežāk ziņotās kuņģa-zarnu trakta blakusparādības, kas saistītas ar azacitidīna terapiju, bija aizcietējumi, caureja, slikta dūša un vemšana. Šīs blakusparādības ārstēja ar simptomātisku terapiju - pretvemšanas līdzekļi pret sliktu dūšu un vemšanu, pretcaurejas līdzekļi caurejas gadījumā, caurejas līdzekļi un/vai vēdera izeju mīkstinājoši līdzekļi aizcietējuma gadījumā.

Nieru blakusparādības

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar azacitidīnu, ziņots par nieru patoloģijām: no paaugstināta kreatinīna līmeņa serumā un hematūrijas līdz nieru tubulārai acidozei, nieru mazspējai un pacienta nāvei (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu blakusparādības

Ziņojumos ir minēta aknu mazspēja, progresējoša aknu koma un nāve, kas azacitidīna terapijas laikā attīstījās pacientiem ar lielu audzēja slodzi metastātiskas slimības dēļ (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kardioloģiski notikumi

Klīniska pētījuma dati, kurā atļāva iesaistīt pacientus ar sirds-asinsvadu vai plaušu slimību anamnēzē, liecināja par kardioloģisko notikumu sastopamības palielināšanos pacientiem ar nesen diagnosticētu AML, kurus ārstēja ar azacitidīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Dati par azacitidīna drošumu ≥ 85 gadus veciem pacientiem ir ierobežoti (14 [5,9%] ≥ 85 gadus veci pacienti, kuri tika ārstēti pētījumā AZA-AML-001).

Pediātriskā populācija

Pētījumā AZA-JMML-001 28 bērniem (no 1 mēneša līdz 18 gadu vecumam) ar Azacitidine betapharm tika ārstēti MDS (n = 10) vai juvenāla mielomonocitiskā leikēmija (JMML) (n = 18) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Visiem 28 pacientiem bija vismaz 1 nevēlams notikums, bet 17 pacientiem (60,7%) bija vismaz viens ar ārstēšanu saistīts notikums. Visbiežāk ziņotās blakusparādības visā pediātriskajā populācijā bija pireksija, hematoloģiski notikumi, ieskaitot anēmiju, trombocitopēniju un febrilu neitropēniju, kā arī kuņģa un zarnu trakta notikumi, ieskaitot aizcietējumus un vemšanu.

Trīs (3) pacientiem radās ārkārtas ārstēšanas notikumi, kuru dēļ tika pārtraukta zāļu lietošana (pireksija, slimības progresēšana un sāpes vēderā).

Pētījumā AZA-AML-004 septiņiem pediātriskiem pacientiem (vecumā no 2 līdz 12 gadiem) ar Azacitidine betapharm tika ārstēti AML molekulārs recidīvs pēc pirmās pilnīgās remisijas [CR1] (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Visiem 7 pacientiem bija vismaz 1 nevēlams ar ārstēšanu saistīts notikums. Visbiežāk ziņotie nevēlamie notikumi bija neitropēnija, slikta dūša, leikopēnija, trombocitopēnija, caureja un alanīna aminotransferāzes (ALAT) līmeņa paaugstināšanās. Diviem pacientiem novēroja ar ārstēšanu saistītu notikumu, kura dēļ tika pārtraukta zāļu lietošana (febrila neitropēnija, neitropēnija).

Ierobežotam skaitam bērnu, kuri ārstēti ar Azacitidine betapharm, klīniskā pētījuma laikā jauni drošuma signāli netika atklāti. Kopējais drošuma profils atbilda pieaugušo populācijas profilam.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīnisko pētījumu laikā tika ziņots par vienu azacitidīna pārdozēšanas gadījumu. Pacientam novēroja caureju, sliktu dūšu un vemšanu pēc vienas intravenozas zāļu devas, kas bija aptuveni 290 mg/m², gandrīz 4 reizes vairāk par ieteicamo sākuma devu.

Pārdozēšanas gadījumā pacients jānovēro, veicot atbilstošas asins analīzes, un nepieciešamības gadījumā jānozīmē uzturoša terapija. Specifisks antidots azacitidīna pārdozēšanas gadījumā nav zināms.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, pirimidīna analogi; ATĶ kods: L01BC07

Darbības mehānisms

Tiek uzskatīts, ka azacitidīna pretaudzēju iedarbību nodrošina vairāki mehānismi, tajā skaitā citotoksiskā iedarbība uz izmainītajām asinsrades šūnām kaulu smadzenēs un DNS hipometilācija. Azacitidīna citotoksisko iedarbību izraisa vairāki mehānismi, tajā skaitā DNS, RNS un proteīnu sintēzes inhibīcija, iekļaušanās RNS un DNS sastāvā un DNS bojājuma ceļu aktivēšana. Neproliferējošās šūnas ir relatīvi nejutīgas pret azacitidīnu. Azacitidīnam iekļaujoties DNS sastāvā tiek inaktivētas DNS metiltransferāzes, izraisot DNS hipometilāciju. DNS hipometilācija maldīgi metilētos gēnos, kas iesaistīti normālu šūnu ciklu regulācijā, diferenciācijā un apoptozes mehānismos, vēža

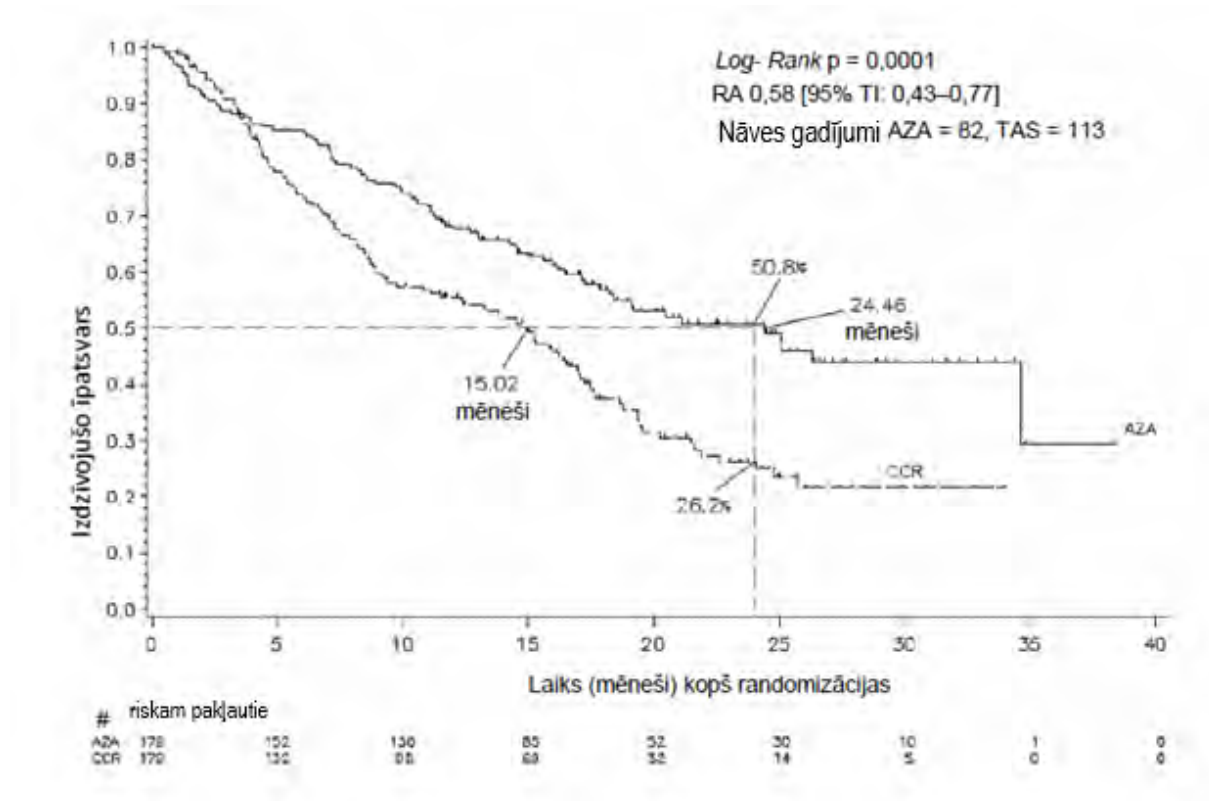
šūnās var izraisīt atkārtotu gēnu ekspresiju un atjaunot vēzi nomācošās funkcijas. DNS hipometilācijas relatīvā nozīme attiecībā uz klīnisko iznākumu, salīdzinot ar citotoksicitāti vai citu azacitidīna iedarbību, nav noteikta.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pieaugušo populācija (MDS, HMML un AML [20-30% kaulu smadzeņu blastu])

Azacitidīna efektivitāti un drošumu pētīja starptautiskā, daudzcentru, kontrolētā, atklātā, randomizētā, paralēlo grupu 3. fāzes salīdzinošā pētījumā (AZA PH GL 2003 CL 001) par pieaugušiem pacientiem ar vidēja-2 un augsta riska MDS saskaņā ar Starptautiskās prognostiskās skalas sistēmu (*International Prognostic Scoring System* – IPSS), refraktāru anēmiju ar blastu pārsvaru (*refractory anaemia with excess blasts* – RAEB), refraktāru anēmiju ar transformācijas stadijā esošu blastu pārsvaru (*refractory anaemia with excess blasts in transformation* – RAEB-T) un modificētu hronisku mielomonocitāru leikozi (mHMML) saskaņā ar franču-amerikāņu-britu (FAB) klasifikācijas sistēmu. Tagad RAEB-T pacienti (21-30% blasti) pēc pašreizējās PVO klasifikācijas sistēmas tiek uzskatīti par AML pacientiem. Azacitidīna kombināciju ar vislabāko paliatīvo aprūpi (VPA) (n = 179) salīdzināja ar tradicionālās aprūpes shēmām (TAS). TAS veidi bija šādi: tikai VPA (n = 105), citarabīns mazā devā plus VPA (n = 49) vai standarta indukcijas ķīmijterapija plus VPA (n = 25). Pirms randomizācijas ārsts iekļāva pacientus vienā no trim TAS. Pacienti tika iekļauti iepriekš izvēlētajās shēmās, ja netika randomizēti azacitidīna lietošanai. Starp iekļaušanas kritērijiem pacientiem bija spēkā nosacījums par atbilstību Austrumu onkoloģiskās sadarbības grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group* – ECOG) statusam no 0-2. Pacienti ar sekundāru MDS tika izslēgti no pētījuma. Primārais pētījuma mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze. Azacitidīns tika ievadīts subkutāni 75 mg/m² devā katru dienu 7 dienas, kam sekoja 21 dienas pārtraukums (28 dienu ārstēšanas cikls), ievadīšanas ciklu mediāna 9 cikli (diapazons = 1-39) un vidējais – 10,2 cikli. Terapijai paredzēto ārstēto pacientu grupā (*Intent to Treat* - ITT) vidējais vecums bija 69 gadi (diapazonā no 38 līdz 88 gadiem).

ITT grupas analīzē 358 pacientiem (179 azacitidīna lietotāji un 179 TAS) vidējā dzīvildze pēc azacitidīna terapijas bija 24,46 mēneši salīdzinājumā ar 15,02 mēnešiem tiem, kuri saņēma TAS ārstēšanu. Konstatētā starpība bija 9,4 mēneši ar stratificēto *log-rank* testa p-vērtību 0,0001. Terapijas iedarbības riska attiecība (hazard ratio - HR) bija 0,58 (95% TI: 0,43; 0,77). Divu gadu dzīvildzes rādītāji bija 50,8% pacientiem, kuri saņēma azacitidīnu, salīdzinot ar 26,2% pacientiem, kuri saņēma TAS (p < 0,0001).



ATSLĒGVĀRDI: AZA = azacitidīns; TAS = tradicionālās aprūpes shēmas; TI = ticamības intervāls; RA = riska attiecība.

Azacitidīna uzraudzības dzīvildzes priekšrocības nemainījās atkarībā no TAS ārstēšanas veida (tikai VPA, citarabīns mazā devā plus VPA vai standarta indukcijas ķīmijterapija plus VPA), kas izmantots kontroles grupā.

Analizējot IPSS citoģenētiskās apakšgrupas, visās grupās (laba, vidēja, vāja citoģenētiskā atrade, ieskaitot monosomiju 7) attiecībā uz vidējo kopējo dzīvildzi bija līdzīga atrade.

Analizējot apakšgrupas pēc vecuma, visās grupās (< 65 gadi, ≥ 65 gadi un ≥ 75 gadi) novēroja vidējās kopējās dzīvildzes pieaugumu.

Pēc azacitidīna lietošanas vidējais laiks līdz nāvei vai transformācijai par AML bija 13,0 mēneši, salīdzinot ar 7,6 mēnešiem tiem, kuri saņēma TAS ārstēšanu. Konstatētā uzlabošanās bija 5,4 mēneši ar stratificēto *log-rank* testa p-vērtību 0,0025.

Azacitidīna terapija bija saistīta arī ar citopēniju un ar tām saistīto simptomu samazināšanos. Azacitidīna lietošana samazināja eritrocītu un trombocītu transfūziju nepieciešamību. 45,0 % pacientu azacitidīna grupā, kuri sākotnēji bija atkarīgi no eritrocītu transfūzijām, ārstēšanas periodā kļuva neatkarīgi no eritrocītu transfūzijām, salīdzinot ar 11,4% pacientu kombinētajās TAS grupās (statistiski nozīmīga ($p < 0,0001$) 33,6% atšķirība (95% TI: 22,4; 44,6)). Pacientiem, kuri sākotnēji bija eritrocītu transfūziju atkarīgi un vēlāk kļuva no tām neatkarīgi, vidējais transfūzijas neatkarības ilgums bija 13 mēneši azacitidīna grupā.

Atbildes reakciju novērtēja pētnieks vai Neatkarīgā uzraudzības komiteja (*Independent Review Committee* – IRC). Pētnieka noteiktā kopējā atbildes reakcija (pilnīga remisija [CR] + daļēja remisija [PR]) bija 29% azacitidīna grupā un 12% kombinētajā TAS grupā ($p = 0,0001$). IRC noteiktā kopējā atbildes reakcija (CR + PR) AZA PH GL 2003 CL 001 pētījumā bija 7% (12/179) azacitidīna grupā, salīdzinot ar 1% (2/179) kombinētajā TAS grupā ($p = 0,0113$). Atšķirības IRC un pētnieka atbildes reakcijas vērtējumos skaidrojamas ar Starptautiskās darba grupas (*International Working Group* – IWG) kritērijiem, kas paredz perifēro asiņu analīzes uzlabošanos un šīs uzlabošanās saglabāšanos vismaz 56 dienas. Dzīvildzes priekšrocības novēroja arī pacientiem, kuri nesaņiedza pilnīgu/daļēju atbildes reakciju pēc azacitidīna terapijas. Hematoloģiska uzlabošanās (ievērojama vai neliela) pēc IRC datiem tika sasniegta 49% pacientu pēc azacitidīna lietošanas, salīdzinot ar 29% pacientu pēc kombinētas TAS ārstēšanas ($p < 0,0001$).

Pacientu grupā ar sākotnēji vienu vai vairākām citoģenētiskām anomālijām procentuālais īpatsvars ar ievērojamu citoģenētisku atbildes reakciju bija līdzīgs azacitidīna un kombinētajā TAS grupā. Neliela citoģenētiska atbildes reakcija statistiski nozīmīgi ($p = 0,0015$) augstāka bija azacitidīna grupā (34%), salīdzinot ar kombinēto TAS grupu (10 %).

Pieaugušu 65 gadus vecu vai vecāku pacientu populācija ar AML un > 30% kaulu smadzeņu blastu
Zemāk norādītie rezultāti attiecas uz terapijai paredzēto ārstēto pacientu grupu, kas tika pētīta pētījumā AZA-AML-001 (apstiprināto indikāciju skatīt 4.1. apakšpunktā).

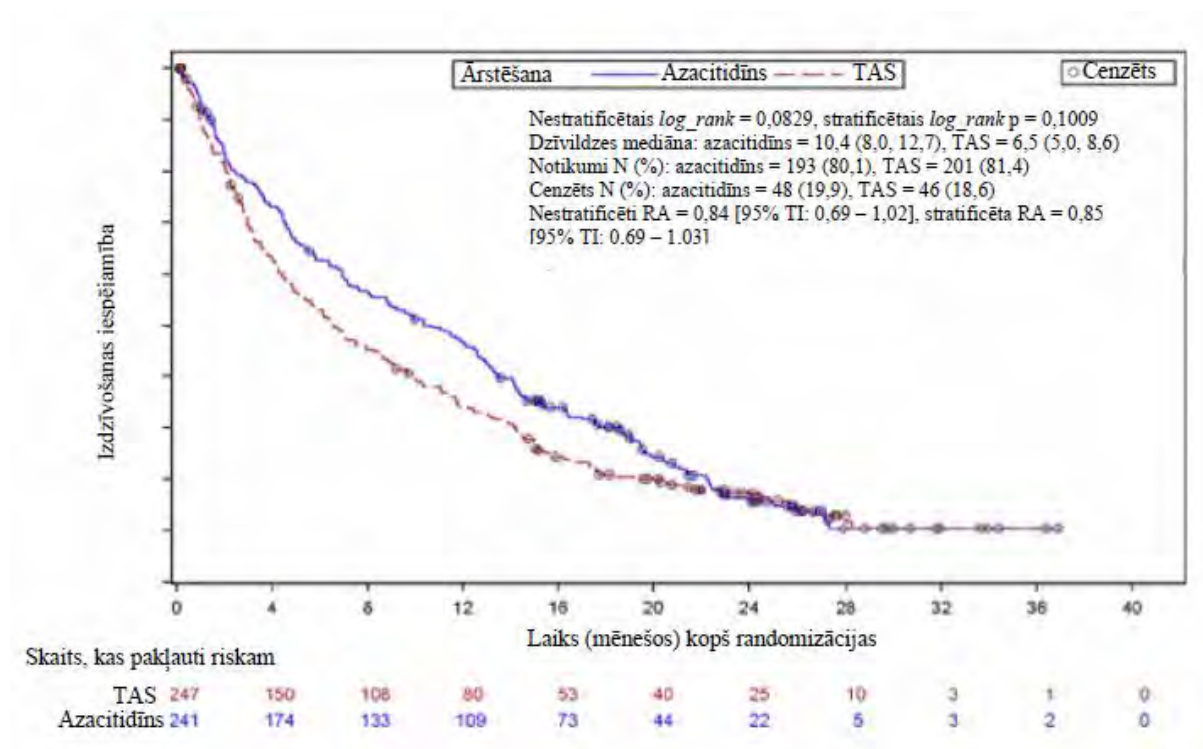
Azacitidīna efektivitāti un drošumu pētīja starptautiskā, daudzcentru, kontrolētā, atklātā, paralēlu grupu 3. fāzes pētījumā 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu *de novo* vai sekundāru AML, atbilstoši PVO klasifikācijai, kuriem ir > 30% kaulu smadzeņu blastu un kuri nebija derīgi ACŠT. Azacitidīnu plus VPA ($n = 241$) salīdzināja ar TAS. TAS sastāvēja tikai no VPA ($n = 45$), mazas citarabīna devas plus VPA ($n = 158$) vai standarta intensīvas ķīmijterapijas ar citarabīnu un antraciklīnu plus VPA ($n = 44$). Pirms randomizācijas ārsti pacientiem iepriekš izvēlējās 1 no 3 TAS. Pacienti saņēma iepriekš izvēlētos režīmus, ja netika randomizēti azacitidīna saņemšanai. Saskaņā ar iekļaušanas kritērijiem pacientu ECOG vispārējā veselības stāvokļa novērtējumam bija jābūt no 0-2 un vidējam vai mazam citoģenētisku patoloģiju riskam. Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze.

7 dienas ievadīja azacitidīna s.c. devu 75 mg/m²/dienā, pēc tam 21 dienu bija atpūtas periods (28 dienu ārstēšanas cikls), vidēji bija 6 cikli (no 1 līdz 28), pacientiem tikai VPA grupā vidēji bija 3 cikli (no 1 līdz 20), pacientiem mazas citarabīna devas grupā vidēji bija 4 cikli (no 1 līdz 25), bet standarta intensīvās ķīmijterapijas pacientiem vidēji bija 2 cikli (no 1 līdz 3; ierosas cikls plus 1 vai 2 nostiprināšanas cikli).

Individuālie sākuma parametri azacitidīna grupā bija salīdzināmi ar TAS grupas sākuma parametriem. Pētāmo pacientu vidējais vecums bija 75,0 gadi (no 64 gadiem līdz 91 gadam). 75,2% bija baltās rases pārstāvji, 59,0% bija vīrieši. Atbilstoši PVO klasifikācijai sākuma punktā 60,7% pacientu klasificēja neprecizētu AML, 32,4% AML ar mielodisplāziju saistītām izmaiņām, 4,1% ar terapiju saistītas mieloīdas neoplazmas un 2,9% AML ar atkārtotām ģenētiskām patoloģijām.

488 pacientu ITT analīzē (241 Azacitidine betapharm un 247 TAS) azacitidīna terapija tika saistīta ar 10,4 mēnešu vidējo dzīvildzi, salīdzinot ar 6,5 mēnešiem TAS grupas pacientiem; 3,8 mēnešu atšķirība ar stratificēto *log-rank* p vērtību 0,1009 (divpusēja). Ārstēšanas efekta riska attiecība bija 0,85 (95% TI = 0,69, 1,03).

Pacientiem azacitidīna grupā viena gada dzīvildzes rādītājs bija 46,5% salīdzinājumā ar 34,3% pacientu TAS grupā.



Ar atbilstoši iepriekš noteiktiem sākuma prognostiskajiem faktoriem korigētu Koksas proporcionālo risku modeli definēja Azacitidine betapharm un TAS riska attiecību – tā bija 0,80 (95 % TI = 0,66, 0,99; p = 0,0355).

Turklāt, lai arī pētījumā nebija paredzēts pierādīt statistiski nozīmīgu atšķirību, salīdzinot azacitidīnu ar iepriekš izvēlētas TAS terapijas grupām, ar azacitidīnu ārstētu pacientu dzīvildze bija ilgāka, salīdzinot ar TAS ārstēšanas iespējām – atsevišķi lietotu VPA, mazas devas citarabīnu plus VPA, un bija līdzīga, salīdzinot ar standarta intensīvu ķīmijterapiju plus VPA.

Visās iepriekš noteiktajās apakšgrupās (vecums [< 75 gadi un ≥ 75 gadi], dzimums, rase, ECOG vispārējā veselības stāvokļa novērtējums [0 vai 1 un 2], sākuma stāvokļa citoģenētiskais risks [vidējs un mazs], ģeogrāfiskais reģions, PVO AML klasifikācija [ietverot AML ar mielodisplāziju saistītām izmaiņām], leikocītu skaits sākuma punktā [$\leq 5 \times 10^9 / l$ un $> 5 \times 10^9 / l$], kaulu smadzeņu blasti sākuma punktā [$\leq 50\%$ un $> 50\%$] un iepriekšēja MDS) bija kopējās dzīvildzes ieguvumu tendence azacitidīna labā. Dažās iepriekš noteiktajās apakšgrupās kopējās dzīvildzes RA sasniedza statistisku

nozīmīgumu, piemēram, pacientiem arniecīgu citoģenētisko risku, pacientiem ar AML ar mielodisplāziju saistītām izmaiņām, < 75 gadus veciem pacientiem, sievietēm un baltās rases pacientiem.

Pētnieks un IRC ar līdzīgiem rezultātiem izvērtēja hematoloģiskās un citoģenētiskās atbildes reakcijas. IRC noteica vispārējo atbildes reakcijas biežumu (pilnīga remisija [PR] + pilnīga remisija ar nepilnīgu asins šūnu skaita atjaunošanos [PRn]), kas azacitidīna grupā bija 27,8 %, bet 25,1 % kombinētās TAS grupā ($p = 0,5384$). Pacientiem, kas sasniedza PR vai PRn, vidējais remisijas ilgums azacitidīna grupā bija 10,4 mēneši (95 % TI = 7,2, 15,2), bet TAS grupā – 12,3 mēneši (95 % TI = 9,0, 17,0). Izdzīvošanas ieguvums pierādījās arī pacientiem, kam salīdzinājumā ar TAS nebija pilnīgas atbildes reakcijas uz azacitidīnu.

Ārstēšana ar azacitidīnu uzlaboja perifēro asins šūnu skaitu un nodrošināja eritrocītu un trombocītu transfūziju nepieciešamības samazinājumu. Pacients tika uzskatīts par eritrocītu vai trombocītu transfūzijas atkarīgu sākumpunktā, ja pacientam bija veikta viena vai vairākas eritrocītu vai trombocītu transfūzijas 56 dienu (8 nedēļu) laikā uz randomizācijas brīdi vai pirms randomizācijas. Pacients tika uzskatīts par eritrocītu vai trombocītu transfūzijas neatkarīgu ārstēšanas periodā, ja pacientam netika veikta eritrocītu vai trombocītu transfūzija jebkuru 56 secīgu dienu laikā pārskata periodā. No azacitidīna grupas pacientiem, kas sākuma punktā bija atkarīgi no eritrocītu transfūzijas, 38,5% šo pacientu (95% TI = 31,1, 46,2) ārstēšanas periodā kļuva neatkarīgi no tās, salīdzinot ar 27,6% pacientu (95% TI = 20,9, 35,1) kombinētajās TAS grupās. Pacientiem, kas sākuma punktā bija atkarīgi no eritrocītu transfūzijas un ārstēšanas laikā kļuva neatkarīgi no tās, vidējais eritrocītu transfūzijas neatkarības ilgums azacitidīna grupā bija 13,9 mēneši, bet TAS grupā tas netika sasniegts.

No azacitidīna grupas pacientiem, kas sākuma punktā bija atkarīgi no trombocītu transfūzijas, 40,6 % šo pacientu (95 % TI = 30,9, 50,8) ārstēšanas periodā kļuva neatkarīgi no tās, salīdzinot ar 29,3 % pacientu (95 % TI = 19,7, 40,4) kombinētajās TAS grupās. Pacientiem, kas sākuma punktā bija atkarīgi no trombocītu transfūzijas un ārstēšanas laikā kļuva neatkarīgi no tās, vidējais trombocītu transfūzijas neatkarības ilgums azacitidīna grupā bija 10,8 mēneši, bet TAS grupā 19,2 mēneši.

Ar veselību saistīto dzīves kvalitāti izvērtēja ar Eiropas Vēža izpētes un ārstēšanas organizācijas dzīves pamata kvalitātes anketu (EORTC QLQ-C30). Ar veselību saistītās dzīves kvalitātes datus varēja analizēt visa pētījuma populācijas apakšgrupai. Lai gan analīze ir ierobežota, pieejamie dati liecina, ka ārstēšanas laikā ar Azacitidine betapharm pacienti nepiedzīvo nozīmīgu dzīves kvalitātes pasliktināšanos.

Pediatriskā populācija

Pētījums AZA-JMML-001 bija 2. fāzes, starptautisks, daudzcentru, atklāts pētījums, lai novērtētu Azacitidine betapharm farmakokinētiku, farmakodinamiku, drošumu un aktivitāti pirms ACŠT bērniem ar tikko diagnosticētu progresējošu MDS vai JMML. Klīniskā pētījuma galvenais mērķis bija novērtēt Azacitidine betapharm ietekmi uz atbildes reakcijas ātrumu 3. cikla 28. dienā.

Pacienti (MDS, $n = 10$; JMML, $n = 18$, 3 mēneši līdz 15 gadi; 71% vīriešu) tika ārstēti ar intravenozi ievadītu Azacitidine betapharm 75 mg/m² vienreiz dienā 28 dienu cikla 1. līdz 7. dienā vismaz 3 ciklos un ne vairāk kā 6 ciklos.

Iekļaušana MDS pētījuma grupā tika pārtraukta efektivitātes trūkuma dēļ 10 MDS pacientiem: šiem 10 pacientiem netika reģistrētas apstiprinošas atbildes reakcijas.

JMML pētījuma grupā tika iekļauti 18 pacienti (13 PTPN11, 3 NRAS, 1 KRAS somatiskās mutācijas un viena 1. tipa neurofibromatozes [NF 1] klīniskā diagnoze). Sešpadsmit pacienti pabeidza 3 terapijas ciklus, un 5 no viņiem pabeidza 6 ciklus. Kopumā visiem 11 pacientiem ar JMML bija klīniska reakcija 3. cikla 28. dienā, 9 (50%) pacientiem bija apstiprināta klīniskā reakcija (3 pacientiem ar cCR un 6 pacientiem ar cPR). Starp JMML pacientu grupām, kuri tika ārstēti ar Azacitidine betapharm, 7 (43,8%) pacientiem bija ilgstoša trombocītu atbildes reakcija (skaits $\geq 100 \times 10^9/l$) un 7 (43,8%) pacientiem bija nepieciešamas transfūzijas ACŠT. 17 pacientiem no 18 turpināja ACŠT.

Pētījuma dizaina dēļ (mazs pacientu skaits un dažādi neskaidri faktori) no šī klīniskā pētījuma nevar secināt, vai Azacitidine betapharm pirms ACŠT uzlabo dzīvildzes rezultātus pacientiem ar JMML.

Pētījums AZA-AML-004 bija 2. fāzes, daudzcentru, atklāts pētījums, lai novērtētu Azacitidine betapharm drošumu, farmakodinamiku un efektivitāti salīdzinājumā ar pretvēža terapijas nelietošanu bērniem un jauniem pieaugušajiem ar AML molekulāru recidīvu pēc CR1.

Septiņi pacienti (vecuma mediāna 6,7 gadi [diapazons no 2 līdz 12 gadiem]; 71,4% vīriešu) tika ārstēti ar intravenozi ievadītu Azacitidine betapharm 100 mg/m² vienreiz dienā katra 28 dienu cikla 1.-7. dienā ne vairāk kā 3 ciklos.

Pieciem pacientiem 84. dienā tika veikts minimālu slimības atlieku pazīmju (minimal residual disease – MRD) novērtējums, 4 pacienti sasniedza vai nu molekulāru stabilizāciju (n = 3), vai molekulāru uzlabošanos (n = 1), un 1 pacientam bija klīniskais recidīvs. Sešiem no 7 ar azacitidīnu ārstētiem pacientiem (90% [95% TI = 0,4, 1,0]) tika veikta asinsrades cilmes šūnu transplantācija (ACŠT).

Mazā paraugkopas lieluma dēļ Azacitidine betapharm efektivitāti pediatriem pacientiem ar AML nevar noteikt.

Informāciju par drošumu skatīt 4.8. apakšpunktā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc vienreizējas 75 mg/m² subkutāni ievadītas devas azacitidīns ātri uzsūcās ar maksimālo koncentrāciju plazmā 750 ± 403 ng/ml 0,5 h pēc dozēšanas (pirmais parauga ņemšanas punkts). Azacitidīna absolūtā biopieejamība pēc ievadīšanas, salīdzinot subkutāno ar intravenozo ievadīšanu, (vienreizējas 75 mg/m² devas) bija apmēram 89 %, pamatojoties uz laika-koncentrācijas zemlīknes laukumu (AUC).

Devu diapazonā 25-100 mg/m² azacitidīna subkutānas ievadīšanas zemlīknes laukums un maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) bija apmēram proporcionāla.

Izkliede

Pēc intravenozas ievadīšanas vidējais izkļiedes tilpums bija 76 ± 26 l, un sistēmiskais klīrenss bija 147 ± 47 l/h.

Biotransformācija

Pamatojoties uz *in vitro* datiem, nav konstatēta azacitidīna metabolisma saistība ar citohroma P450 izoenzīmiem (CYP), UDP-glikuronoziltransferāzēm (UGT), sulfotransferāzēm (SULT) un glutathiontransferāzēm (GST).

Notiek spontāna azacitidīna hidrolīze un deaminācija ar citidīna deamināzes starpniecību. Cilvēka aknu S9 frakcijās metabolītu veidošanās notika neatkarīgi no NADPH, norādot, ka azacitidīna metabolisms nenotika ar citohroma P450 izoenzīmu starpniecību. Azacitidīna pētījums *in vitro* ar cilvēka hepatocītu kultūru norāda, ka koncentrācijā no 1,0 μM līdz 100 μM (t.i., līdz apmēram 30 reizes augstākā koncentrācijā nekā sasniedzama klīniski) azacitidīns neinducē CYP 1A2, 2C19, 3A4 vai 3A5. Pētījumos, kas veikti, lai novērtētu P450 izoenzīmu (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 un 3A4) inhibīciju, azacitidīns līdz 100 μM koncentrācijā neizraisīja inhibīciju. Tāpēc CYP enzīmu indukcija vai inhibīcija klīniski sasniedzamā azacitidīna plazmas koncentrācijā nav gaidāma.

Eliminācija

Azacitidīns ātri izdalās no plazmas, un vidējais eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) pēc subkutānas ievadīšanas bija 41 ± 8 minūtes. Pēc subkutānas 75 mg/m² azacitidīna ievadīšanas vienu reizi dienā 7 dienas pēc kārtas tas neuzkrājas. Ekskrēcija urīnā ir primārais azacitidīna un/vai tā metabolītu eliminācijas ceļš. Pēc intravenozas un subkutānas ¹⁴C-azacitidīna ievadīšanas attiecīgi 85 % un 50 % radioaktīvās vielas izdalījās urīnā, bet < 1 % izdalījās ar fecēm.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumu (skatīt 4.2. apakšpunktu), dzimuma, vecuma vai rases ietekme uz azacitidīna farmakokinētiskajām nav oficiāli pētīta.

Pediātriskā populācija

Pētījumā AZA-JMML-001 farmakokinētiskā analīze tika veikta 10 bērniem ar MDS un 18 bērniem ar JMML 1. cikla 7. dienā (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pacientu ar MDS vidējais vecums (diapazons) bija 13,3 (1,9-15) gadi un 2,1 (0,2-6,9) gadi pacientiem ar JMML.

Pēc 75 mg/m² devas intravenozas ievadīšanas Azacitidine betapharm 0,083 stundu laikā ātri sasniedza C_{max} gan MDS, gan JMML populācijās. Ģeometriskais vidējais C_{max} bija 1797,5 un 1066,3 ng/ml, un ģeometriskais vidējais AUC_{0-∞} bija attiecīgi 606,9 un 240,2 ng·h/ml, pacientiem ar MDS un JMML. Vidējais ģeometriskais izkļedes tilpums pacientiem ar MDS un JMML bija attiecīgi 103,9 un 61,1 l. Izrādījās, ka kopējā Azacitidine betapharm iedarbība plazmā bija lielāka pacientiem ar MDS; tomēr starp AUC un C_{max} tika novērota vidēji augsta vai augsta atšķirība starp pacientiem.

Ģeometriskais vidējais t_{1/2} bija 0,4 un 0,3 stundas, un vidējais ģeometriskais klīrenss MDS un JMML bija attiecīgi 166,4 un 148,3 l/h.

Pētījuma AZA-JMML-001 farmakokinētiskie dati tika apvienoti un salīdzināti ar farmakokinētiskajiem datiem no 6 pieaugušiem pacientiem ar MDS, kuriem tika intravenozi ievadīts 75 mg/m² Azacitidine betapharm pētījumā AZA 2002-BA-002. Pēc intravenozas ievadīšanas Azacitidine betapharm vidējie C_{max} un AUC_{0-t} bija līdzīgi (attiecīgi 2750 ng/ml pret 2841 ng/ml un 1025 ng·h/ml pret 882,1 ng·h/ml).

Pētījumā AZA-AML-004 farmakokinētiskā analīze tika veikta 6 no 7 pediātriskajiem pacientiem, kuriem bija vismaz viena izmērāma farmakokinētiskā koncentrācija pēc devas ievadīšanas (skatīt 5.1. apakšpunktu). AML slimnieku vecuma mediāna (diapazons) bija 6,7 (2–12) gadi.

Pēc vairākām 100 mg/m² devām C_{max} un AUC_{0-tau} ģeometriskais vidējais rādītājs 1. cikla 7. dienā bija attiecīgi 1557 ng/ml un 899,6 ng·h/ml, tika novērots liels mainīgums starp pētāmajām personām (CV% attiecīgi 201,6% un 87,8%). Azacitidīns ātri sasniedza C_{max}, laika mediāna bija 0,090 stundas pēc intravenozas ievadīšanas un samazinājās ar ģeometrisko vidējo vērtību t_{1/2} 0,380 stundas. Klīrensa un izkļedes tilpuma ģeometriskie vidējie rādītāji bija attiecīgi 127,2 l/h un 70,2 l.

Farmakokinētiskā (azacitidīna) iedarbība, kas novērota bērniem ar AML molekulārā recidīva laikā pēc CR1, bija salīdzināma ar iedarbību, kas konstatēta, apkopojot datus par 10 bērniem ar MDS un 18 bērniem ar JMML, kā arī ar azacitidīna iedarbību pieaugušajiem ar MDS.

Nieru darbības traucējumi

Nieru darbības traucējumi būtiski neietekmē azacitidīna farmakokinētisko iedarbību pēc vienreizējas un vairākkārtējas subkutānas ievadīšanas. Pēc vienas 75 mg/m² devas subkutānas ievadīšanas vidējās iedarbības vērtības (AUC un C_{max}) pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem bija paaugstinātas attiecīgi par 11-21%, 15-27% un 41-66% salīdzinājumā ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Tomēr iedarbība bija tādā pašā iedarbības vispārējā diapazonā, kādu novēroja pacientiem ar normālu nieru darbību. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem azacitidīnu var ievadīt bez sākotnējas devas pielāgošanas, ja šiem pacientiem kontrolē toksicitāti, jo azacitidīns un/vai tā metabolīti galvenokārt izdalās caur nierēm.

Farmakogenomika

Citidīna deamināzes zināmo polimorfismu ietekme uz azacitidīna metabolismu nav oficiāli pētīta.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Azacitidīns *in vitro* inducē gan gēnu mutācijas, gan hromosomu aberācijas baktēriju un zīdītāju šūnu sistēmās. Azacitidīna potenciālā kancerogenitāte tika novērtēta pelēm un žurkām. Azacitidīns inducēja

asinsrades sistēmas audzējus peļu mātītēm, kad tas tika ievadīts intraperitoneāli 3 reizes nedēļā 52 nedēļas. Pelēm, kurām intraperitoneāli 50 nedēļas tika ievadīts azacitidīns, novēroja paaugstinātu limforetikulārās sistēmas, plaušu, krūts dziedzeru un ādas audzēju sastopamību. Tumorigenitātes pētījumā žurkām atklāja paaugstinātu sēklinieku audzēju sastopamību.

Agrīnos embriotoksicitātes pētījumos pelēm atklāja 44 % intrauterīnās embrija nāves biežumu (paaugstināta absorbcija) pēc vienreizējas intraperitoneālas azacitidīna injekcijas organoģenēzes laikā. Pelēm, kas saņēma azacitidīnu cieto aukslēju veidošanās laikā vai pirms to izveidošanās, novēroja smadzeņu attīstības anomālijas. Žurkām azacitidīns neizraisīja nevēlamas blakusparādības, ja to ievadīja pirms implantācijas, bet tam bija nenoliedzama embriotoksiska ietekme, ievadot organoģenēzes laikā. Žurkām organoģenēzes laikā augļa anomālijas ietvēra: CNS anomālijas (eksencefālija/encefalocele), ekstremitāšu anomālijas (mikromēlija, greizā pēda, sindaktīlija, oligodaktīlija) un citas (mikroftalmija, mikrognātija, gastrošīze, tūska un ribu anomālijas).

Azacitidīna ievadīšana peļu tēviņiem pirms sapārošanas ar neārstētām peļu mātītēm izraisīja samazinātu auglību un pēcnācēju zaudējumu embrionālās un postnatālās attīstības laikā. Zāļu lietošana žurku tēviņiem izraisīja sēklinieku un sēklinieku piedēkļu svara samazināšanos, samazinātu spermas daudzumu, retāku grūtniecības iestāšanos, biežākas embriju anomālijas un biežākus embriju zaudējumus sapārotajām mātītēm (skatīt 4.6. apakšpunktu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts (E 421)

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons ar pulveri
3 gadi.

Pēc sagatavošanas

Ja Azacitidine betapharm sagatavo ar neatdzesētu ūdeni injekcijām, sagatavoto zāļu ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta 45 minūtes 25 °C un 8 stundas 2 °C līdz 8 °C temperatūrā).

Sagatavoto zāļu uzglabāšanas laiku var pagarināt, sagatavošanai izmantojot atdzesētu (2 °C līdz 8 °C) ūdeni injekcijām. Ja Azacitidine betapharm sagatavo ar atdzesētu (2 °C līdz 8 °C) ūdeni injekcijām, sagatavoto zāļu ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta 22 stundas 2 °C līdz 8 °C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa sagatavotās zāles būtu jāizlieto nekavējoties. Ja zāles nav izlietotas nekavējoties, par zāļu uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs, un uzglabāšanas laiks nedrīkst pārsniegt 8 stundas 2 °C līdz 8 °C temperatūrā, ja sagatavošanai izmantots ūdens injekcijām, kas nav bijis atdzesēts, un 22 stundas, ja sagatavošanai lietots atdzesēts (2 °C līdz 8 °C) ūdens injekcijām.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Bezkrāsaina stikla flakons (I tipa) ar brombutilgumijas aizbāzni un aizsargaizdari; flakonā ir 100 mg azacitidīna.

Iepakojuma lielums: 1 flakons

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Ieteikumi drošai sagatavošanai lietošanai

Azacitidine betapharm ir citotoksiskas zāles, un, tāpat kā citu iespējami toksisku savienojumu gadījumā, sagatavojot lietošanai azacitidīna suspensijas, jāievēro piesardzība. Jāievēro pareizas pretvēža zāļu sagatavošanas un likvidēšanas procedūras.

Ja izšķīdinātais azacitidīns nonāk kontaktā ar ādu, nekavējoties rūpīgi nomazgājiet šo vietu ar ziepēm un ūdeni. Ja tas nonāk kontaktā ar gļotādām, rūpīgi noskalojiet ar ūdeni.

Sagatavošanas procedūra

Azacitidine betapharm jāizšķīdina ūdenī injekcijām. Sagatavoto zāļu uzglabāšanas laiku var pagarināt, sagatavošanai izmantojot atdzesētu (2 °C līdz 8 °C) ūdeni injekcijām. Informācija par sagatavoto zāļu uzglabāšanu norādīta tālāk.

1. Jāsagatavo šādi piederumi:
azacitidīna flakons(-i); injekciju ūdens flakons(-i); nesterili ķirurģiskie cimdi; spirta salvetes;
5 ml injekciju šļirce(-s) ar adatu(-ām).
2. Šļircē jāievelk 4 ml injekciju ūdens un jāpārliedzinās, ka šļircē nepaliek gaiss.
3. Šļircēs, kas satur 4 ml injekciju ūdens, adatu jāizdur caur azacitidīna flakona gumijas vāciņu un tad flakonā lēni jāievada injekciju ūdens.
4. Pēc šļircēs un adatas izņemšanas flakons spēcīgi jāsakrata, līdz izveidojas viendabīga, duļķaina suspensija. Pēc sagatavošanas katrs suspensijas mililitrs saturēs 25 mg azacitidīna (100 mg/4 ml). Sagatavotās zāles ir homogēna, duļķaina suspensija, kas nesatur aglomerātus. Iznīciniet suspensiju, ja tā satur lielas daļiņas vai aglomerātus. Pēc sagatavošanas suspensiju nedrīkst filtrēt, jo šādi no šķīduma var tikt atdalīta aktīvā viela. Jāņem vērā, ka filtri ir iekļauti dažu veidu adapteros, stiletos un slēgtās sistēmās; tāpēc šādas sistēmas nedrīkst lietot zāļu ievadīšanai pēc sagatavošanas.
5. Jānotīra gumijas vāciņš un flakonā jāievada jauna šļirce ar adatu. Tad flakons jāapgriež otrādi, lai pārliedzinātos, ka adatas gals atrodas zem šķidruma līmeņa. Pēc tam virzulis ir jāpavelk atpakaļ, lai atvilktu devai atbilstošo zāļu daudzumu, un jāpārliedzinās, ka šļircē nepaliek gaiss. Tad adatu ar šļirci ir jāizvelk no flakona un adatu jāizmet.
6. Pēc tam šļircei cieši jāpievieno jauna adatu subkutānām injekcijām (ieteicams 25. izmēra). Pirms injekcijas adatu nedrīkst būt izšķīdinātā suspensija, lai samazinātu reakcijas injekcijas vietā.
7. Ja nepieciešams vairāk nekā 1 flakons, jāatkārto visi iepriekšējie soļi suspensijas pagatavošanai. Devām, kurām nepieciešams vairāk nekā 1 flakons, deva jāsadala vienādās daļās, piemēram, deva 150 mg = 6 ml; 2 šļircēs ar 3 ml katrā šļircē. Sakarā ar aizturi flakonā un adatā var nebūt iespējams atvilkt visu suspensiju no flakona.
8. Dozēšanas šļircēs saturam tieši pirms ievadīšanas jāpanāk suspensijas konsistence. Šļircei, kurā iepildīta sagatavotā suspensija, jāļauj sasniegt aptuveni 20 °C līdz 25 °C temperatūru līdz 30 minūtēm pirms ievadīšanas. Ja ir pagājušas vairāk nekā 30 minūtes, suspensija jāiznīcina atbilstoši prasībām un jāpagatavo jauna deva. Atkārtotai suspendēšanai enerģiski pavirpiniet šļirci plaukstās, līdz izveidojas viendabīga, duļķaina suspensija. Zāles jāiznīcina, ja tās satur lielas daļiņas vai aglomerātus.

Sagatavoto zāļu uzglabāšana

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

Individuālās devas aprēķināšana

Kopējo devu atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam (KVL) var aprēķināt šādi:

Kopējā deva (mg) = deva (mg/m²) × KVL (m²)

Nākamā tabula ir tikai piemērs, kā aprēķināt individuālas azacitidīna devas ar vidējo KVL vērtību 1,8 m².

Deva mg/m ² (% no ieteicamās sākuma devas)	Kopējā deva, ja KVL vērtība ir 1,8 m ²	Vajadzīgais flakonu skaits	Kopējais nepieciešamais sagatavotās suspensijas tilpums
75 mg/m ² (100%)	135 mg	2 flakoni	5,4 ml
37,5 mg/m ² (50%)	67,5 mg	1 flakons	2,7 ml
25 mg/m ² (33%)	45 mg	1 flakons	1,8 ml

Lietošanas veids

Sagatavotais Azacitidine betapharm jāinjicē subkutāni (ievadiet adatu 45° līdz 90° leņķī) ar 25. izmēra adatu augšdelmā, augšstilbā vai vēderā.

Par 4 ml lielākas devas jāinjicē divās atsevišķās vietās.

Injekciju vietas jāmaina. Jaunas injekcijas jāizdara vismaz 2,5 cm no iepriekšējās vietas, un nekad tādās vietās, kur ir sāpīgums, asinsizplūdumi, apsārtums vai sacietējums.

Atkritumu likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

betapharm Arzneimittel GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/19/1416/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2020. gada 24. marts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS (-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

betapharm Arzneimittel GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Vācija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas un publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Azacitidine betapharm 25 mg/ml pulveris injekciju suspensijas pagatavošanai
azacitidinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā flakonā ir 100 mg azacitidīna. Pēc sagatavošanas katrs suspensijas mililitrs satur 25 mg azacitidīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī mannītu.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris injekciju suspensijas pagatavošanai.
1 flakons – 100 mg

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Tikai vienreizējai lietošanai. Pirms lietošanas spēcīgi sakratiet suspensijas flakonu.
Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksiskas zāles

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Sagatavoto zāļu uzglabāšanas laiku skatiet lietošanas instrukcijā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

betapharm Arzneimittel GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1416/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONA MARĶĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Azacitidine betapharm 25 mg/ml pulveris injekciju suspensijas pagatavošanai
azacitidinum
Subkutānai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

100 mg

6. CITA

Citotoksiskas zāles

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Azacitidine betapharm 25 mg/ml pulveris injekciju suspensijas pagatavošanai *azacitidinum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiēt šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāšai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējiēt ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Azacitidine betapharm un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Azacitidine betapharm lietošanas
3. Kā lietot Azacitidine betapharm
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Azacitidine betapharm
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Azacitidine betapharm un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Azacitidine betapharm

Azacitidine betapharm ir pretvēža līdzeklis, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par antimetabolītiem. Azacitidine betapharm satur aktīvo vielu azacitidīnu.

Kādam nolūkam Azacitidine betapharm lieto

Azacitidine betapharm lieto pieaugušajiem, kuriem nav iespējama cilmes šūnu transplantācija, lai ārstētu:

- augsta riska mielodisplastiskos sindromus (MDS);
- hronisku mielomonocitāru leikozi (HMML);
- akūtu mieloleikozi (AML).

Šīs slimības ietekmē kaulu smadzenes un var traucēt normālu asins šūnu ražošanu.

Kāds ir Azacitidine betapharm darbības mehānisms

Azacitidine betapharm darbojas, kavējot vēža šūnu augšanu. Azacitidīns iekļūst šūnu ģenētiskajā materiālā (ribonukleīnskābe (RNS) un dezoksiribonukleīnskābe (DNS)). Domājams, ka tas darbojas, mainot veidu, kā šūnas iedarbina ģēnus, un arī kavējot jaunu RNS un DNS veidošanos. Uzskata, ka šīs darbības koriģē jaunu asins šūnu nobriešanas un augšanas kaula smadzenēs traucējumus, kas izraisa mielodisplastiskos traucējumus, un iznīcina vēža šūnas organismā leikozes gadījumā.

Konsultējiēt ar ārstu vai medmāsu, ja Jums ir jautājumi par Azacitidine betapharm darbības mehānismu un to, kāpēc šīs zāles Jums izrakstītas.

2. Kas Jums jāzina pirms Azacitidine betapharm lietošanas

Nelietojiet Azacitidine betapharm šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret azacitidīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir progresējošs aknu vēzis;
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Azacitidine betapharm lietošanas konsultējiēt ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja Jums ir samazināts trombocītu, sarkano vai balto asins šūnu skaits;

- ja Jums ir nieru slimība;
- ja Jums ir aknu slimība;
- ja Jums jebkad ir bijusi sirds slimība vai sirdslēkme vai slimību vēsturē ir plaušu slimība.

Azacitidine betapharm var izraisīt nopietnu imūnreakciju, ko sauc par diferenciācijas sindromu (skatīt 4. punktu).

Asins analīzes

Pirms Azacitidine betapharm lietošanas un pirms katra ārstēšanas perioda (cikla) Jums tiks veiktas asins analīzes. Tas tiks darīts, lai pārbaudītu, vai Jums ir pietiekams asins šūnu skaits un nav traucēta aknu un nieru darbība.

Bērni un pusaudži

Azacitidine betapharm nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Azacitidine betapharm

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Tas nepieciešams, jo Azacitidine betapharm var ietekmēt dažu citu zāļu darbību. Tāpat dažas citas zāles var ietekmēt Azacitidine betapharm darbību.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība

Jums nevajadzētu lietot Azacitidine betapharm grūtniecības laikā, jo tas var kaitēt bērnam.

Ja esat sievietē, kurai var iestāties grūtniecība, Jums Azacitidine betapharm lietošanas laikā un 6 mēnešus pēc Azacitidine betapharm lietošanas pārtraukšanas ir jāizmanto efektīva kontracepcijas metode.

Nekavējoties paziņojiet ārstam, ja ārstēšanās laikā Jums iestājas grūtniecība.

Barošana ar krūti

Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti, ja lietojat Azacitidine betapharm. Nav zināms, vai šīs zāles izdalās cilvēka pienā.

Fertilitāte

Vīrieši nedrīkst radīt pēcnācējus Azacitidine betapharm lietošanas laikā. Vīriešiem Azacitidine betapharm lietošanas laikā un 3 mēnešus pēc Azacitidine betapharm lietošanas pārtraukšanas ir jāizmanto efektīva kontracepcijas metode.

Konsultējieties ar ārstu, ja pirms ārstēšanas sākšanas vēlaties saglabāt savu spermu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekļus, nelietojiet darbarīkus un neapkalpojiet mehānismus, ja Jums radušās blakusparādības, piemēram, nogurums.

3. Kā lietot Azacitidine betapharm

Jūsu ārsts pirms Azacitidine betapharm parakstīšanas katra ārstēšanas cikla sākumā parakstīs Jums zāles, lai novērstu slikto dūšu un vemšanu.

- Ieteicamā deva ir 75 mg uz ķermeņa virsmas laukuma m². Lēmumu par šo zāļu devu ārsts pieņems atkarībā no Jūsu vispārējā organisma stāvokļa, auguma garuma un svara. Jūsu ārsts novēros ārstēšanas progresu un nepieciešamības gadījumā mainīs devu.
- Azacitidine betapharm tiek ievadīta katru dienu septiņas dienas pēc kārtas, kam seko 3 nedēļu

atpūtas periods. Šis “ārstēšanas cikls” tiks atkārtots ik pēc 4 nedēļām. Parasti Jums būs vismaz 6 ārstēšanas cikli.

Ārsts vai medmāsa šīs zāles ievadīs Jums zemādas injekcijas veidā (subkutāni). Tās var ievadīt augšstilba, vēdera vai augšdelma zemādā.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam, farmaceitam vai medmāsal.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties ziņojiet ārstam, ja ievērojat šādas blakusparādības

- **miegainība, trīce, dzelte, vēdera uzpūšanās, asins izplūdumi.** Šie var būt aknu mazspējas simptomi, kas var izrādīties dzīvībai bīstami;
- **kāju un pēdu pietūkums, muguras sāpes, samazināta urīna izvadīšana, pastiprinātas slāpes, ātrs pulss, reibonis un slikta dūša, vemšana vai samazināta ēstgriba un apmulsuma, nemiera vai noguruma izjūta.** Šie var būt nieru mazspējas simptomi, kas var izrādīties dzīvībai bīstami;
- **drudzis.** To varētu izraisīt infekcija saistībā ar pazeminātu balto asins šūnu līmeni, kas var būt dzīvībai bīstams;
- **sāpes krūtīs vai elpas trūkums, ko var pavadīt drudzis.** Šīs sūdzības var izraisīt plaušu infekcija jeb pneimonija, un tas var būt dzīvībai bīstami;
- **asiņošana,** piemēram, asinis izkārnījumos kuņģa vai zarnu asiņošanas dēļ vai asiņošana galvas iekšienē. Tas var būt simptoms, ka Jūsu asinīs ir zems trombocītu līmenis;
- **apgrūtināta elpošana, lūpu pietūkums, nieze vai izsitumi.** Tās var būt alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas izpausmes;

Citas blakusparādības ir šādas.

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 cilvēku no 10):

- samazināts sarkano asins šūnu skaits (anēmija), Jūs varat just nogurumu un izskatīties bāls;
- samazināts balto asins šūnu (leikocītu) skaits, tas var norītēt kopā ar drudzi, Jums varētu būt arī paaugstināta uzņēmība pret infekcijām;
- zems trombocītu skaits (trombocitopēnija), Jums var vieglāk rasties asiņošana un asinsizplūdumi;
- aizcietējums, caureja, slikta dūša, vemšana;
- pneimonija;
- sāpes krūtīs, elpas trūkums;
- nogurums (vājums);
- reakcija injekcijas vietā, ieskaitot apsārtumu, sāpes vai ādas reakciju;
- apetītes zudums;
- sāpes locītavās;
- asinsizplūdumi;
- izsitumi;
- sarkani vai violeti plankumi zem ādas;
- sāpes vēderā;
- nieze;
- drudzis;
- iekaisusi deguna un kakla gļotāda;
- reibonis;
- galvassāpes;
- miega traucējumi (bezmiegs);
- deguna asiņošana (*epistaxis*);
- muskuļu sāpes;
- vājums (astēnija);

- svāra samazināšanās;
- zems kālija līmenis asinīs.

Biežas blakusparādības (var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 10)

- asiņošana smadzenēs;
- baktēriju izraisīta asins infekcija (sepsē), tas varētu būt saistīts ar mazu balto asins šūnu skaitu;
- kaulu smadzeņu mazspēja, tas var veicināt zemu sarkano, balto asins šūnu un trombocītu skaitu;
- anēmijas veids, kuras gadījumā samazināts sarkano un balto asins šūnu un trombocītu skaits;
- urīnceļu infekcija;
- vīrusu infekcija, kas izraisa aukstumpumpas (*herpes*);
- smaganu asiņošana, kuņģa vai zarnu asiņošana, asiņošana no taisnās zarnas (hemoroidāla asiņošana), asinsizplūdums acī, asinsizplūdums zemādā vai ādā (hematoma);
- asinis urīnā;
- čūlas mutē vai uz mēles;
- ādas izmaiņas injekcijas vietā, tās ietver pietūkumu, sacietējumus, zilumus, asinsizplūdumu ādā (hematoma), izsitumus, niezi un ādas krāsas izmaiņas;
- ādas apsārtums;
- ādas infekcija (celulīts);
- deguna un kakla infekcija vai iekaisis kakls;
- iekaisusi deguna gļotāda vai iesnas, vai iekaisusi deguna blakusdobumu gļotāda (sinusīts);
- augsts vai zems asinsspiediens (hipertensija vai hipotensija);
- elpas trūkums pie kustībām;
- sāpes rīklē un balsenē;
- gremošanas traucējumi;
- letarģija;
- vispārēja slikta pašsajūta;
- nemiers;
- apjukums;
- matu izkrišana;
- nieru mazspēja;
- dehidratācija;
- balts pārklājums uz mēles, vaigu iekšpusē, dažkārt uz ausklējām, smaganām un mandelēm (mutes sēnīšu infekcija);
- gēbonis;
- asinsspiediena krišanās pieceloties (ortostatiska hipotensija), kas, pozīciju mainot uz stāvošu vai sēdošu, izraisa reiboni;
- snaudulīgums, miegainība (somnia);
- asiņošana katetra ievadīšanas dēļ;
- zarnu slimība, kas var izpausties kā drudzis, vemšana un vēdera sāpes (divertikulīts);
- šķidrums ap plaušām (pleiras izsvīdums);
- trīsas (drebuļi);
- muskuļu spazmas;
- piepacelti, niezoši ādas izsitumi (nātrene);
- šķidruma uzkrāšanās sirds somiņā (izsvīdums perikarda dobumā).

Retākas blakusparādības (var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 100):

- alerģiska (paaugstinātas jutības) reakcija;
- trīce;
- aknu mazspēja;
- lieli, plūmju krāsas, piepacelti, sāpīgi plankumi uz ādas ar drudzi;
- sāpīga ādas čūlošanās (gangrenoza pioderma);
- sirds somiņas iekaisums (perikardīts).

Retas blakusparādības (var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 1000):

- sauss klepus;
- nesāpīgs pirkstu galu pietūkums (bungvālīšu pirksti);
- audzēja sabrukšanas sindroms – metabolās komplikācijas, kas var attīstīties vēža ārstēšanas

laikā un dažreiz – pat ja ārstēšana nav notikusi. Šīs komplikācijas izraisa mirstošo vēža šūnu produkti, un tās var būt šādas: asins bioķīmisko rādītāju izmaiņas, augsts kālija, fosfora un urīnskābes līmenis, kā arī zems kalcija līmenis, kas galu galā izraisa nieru darbības un sirds darbības izmaiņas, krampju lēkmes un dažreiz – nāvi.

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- infekcija dziļākajos ādas slāņos, kas ātri izplatās, bojājot ādu un audus, un kas var būt dzīvībai bīstama (nekrotizējošs fascīts).
- nopietna imūnreakcija (diferenciācijas sindroms), kas var izraisīt drudzi, klepu, apgrūtinātu elpošanu, izsitumus, urīna izdalīšanās samazināšanos, zemu asinsspiedienu (hipotensiju), roku vai kāju tūsku un strauju ķermeņa masas palielināšanos.
- Ādas asinsvadu iekaisums, kas var izraisīt izsitumus (ādas vaskulīts).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, [izmantojot V pielikuma minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Azacitidine betapharm

Jūsu ārsts, farmaceits vai medmāsa ir atbildīgs par Azacitidine betapharm uzglabāšanu. Viņi arī ir atbildīgi par neizlietotā Azacitidine betapharm pareizu sagatavošanu un iznīcināšanu.

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona marķējuma un kastītes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neatvērtiem šo zāļu flakoniem – īpašu uzglabāšanas nosacījumu nav.

Ja lieto nekavējoties

Tiklīdz suspensija ir sagatavota, tā jāievada 45 minūšu laikā.

Ja lieto vēlāk

Ja Azacitidine betapharm suspensija ir sagatavota ar neatdzesētu ūdeni injekcijām, suspensija pēc tās sagatavošanas nekavējoties jāievieto ledusskapī (2 °C līdz 8 °C) un jāuzglabā atdzesēta ne ilgāk par 8 stundām.

Ja Azacitidine betapharm suspensija ir sagatavota ar atdzesētu (2 °C līdz 8 °C) ūdeni injekcijām, suspensija pēc tās sagatavošanas nekavējoties jāievieto ledusskapī (2 °C līdz 8 °C) un jāuzglabā atdzesēta ne ilgāk par 22 stundām.

Suspensija pirms ievadīšanas ne ilgāk kā uz 30 minūtēm jāatstāj sasilt līdz istabas temperatūrai (20 °C līdz 25 °C).

Ja suspensijā ir lielas daļiņas, tā jāiznīcina.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Azacitidine betapharm satur

- Aktīvā viela ir azacitidīns. Viens flakons satur 100 mg azacitidīna. Pēc izšķīdināšanas 4 ml injekciju ūdens sagatavotā suspensija satur 25 mg/ml azacitidīna.
- Cita sastāvdaļa ir mannīts (E 421).

Azacididine betapharm ārējais izskats un iepakojums

Azacididine betapharm ir balts līdz gandrīz balts pulveris injekciju suspensijas pagatavošanai un tiek piegādāts stikla flakonos, kas satur 100 mg azacididīna. Katrā iepakojumā ir viens flakons.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

betapharm Arzneimittel GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

spain@drreddys.com

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

<-----

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem

Ieteikumi drošai sagatavošanai lietošanai

Azacidine betapharm ir citotoksiskas zāles, un, tāpat kā citu iespējami toksisku savienojumu gadījumā, sagatavojot lietošanai azacididīna suspensijas, jāievēro piesardzība. Jāievēro pareizas pretvēža zāļu sagatavošanas un likvidēšanas procedūras. Ja izšķīdinātais azacididīns nonāk kontaktā ar

ādu, nekavējoties rūpīgi nomazgājiet šo vietu ar ziepēm un ūdeni. Ja tas nonāk kontaktā ar gļotādām, rūpīgi noskalojiet ar ūdeni.

Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot minētās (skatīt sadaļu "Sagatavošanas procedūra").

Sagatavošanas procedūra

Azacidine betapharm jāizšķīdina ūdenī injekcijām. Sagatavoto zāļu uzglabāšanas laiku var pagarināt, sagatavošanai izmantojot atdzesētu (2 °C līdz 8 °C) ūdeni injekcijām. Informācija par sagatavoto zāļu uzglabāšanu norādīta tālāk.

1. Jāsagatavo šādi piederumi:
azacidīna flakons(-i); injekciju ūdens flakons(-i); nesterili ķirurģiskie cimdi; spirta salvetes; 5 ml injekciju šļirce(-s) ar adatu(-ām).
2. Šļircē jāieviek 4 ml injekciju ūdens un jāpārlicinās, ka šļircē nepaliek gaiss.
3. Šļircēs, kas satur 4 ml injekciju ūdens, adatu jāizdur caur azacidīna flakona gumijas vāciņu, tad flakonā lēni jāievada injekciju ūdens.
4. Pēc šļircēs un adatas izņemšanas flakons spēcīgi jāsakrata, līdz izveidojas viendabīga, duļķaina suspensija. Pēc sagatavošanas katrs ml suspensijas saturēs 25 mg azacidīna (100 mg/4 ml). Sagatavotās zāles ir homogēna, duļķaina suspensija, kas nesatur aglomerātus. Iznīciniet suspensiju, ja tā satur lielas daļiņas vai aglomerātus. Pēc sagatavošanas suspensiju nedrīkst filtrēt, jo šādi no šķīduma var tikt atdalīta aktīvā viela. Jāņem vērā, ka filtri ir iekļauti dažu veidu adapteros, stiletos un slēgtās sistēmās; tāpēc šādas sistēmas nedrīkst izmantot zāļu ievadīšanai pēc sagatavošanas.
5. Jānotīra gumijas vāciņš un flakonā jāievada jauna šļirce ar adatu. Tad flakons jāapgriež otrādi, pārlicinoties, ka adatas gals atrodas zem šķīduma līmeņa. Pēc tam virzulis ir jāpavelk atpakaļ, lai atvilktu devai atbilstošo zāļu daudzumu, un jāpārlicinās, ka šļircē nepaliek gaiss. Tad adatu ar šļirci ir jāizvelk no flakona un adatu jāizmet.
6. Pēc tam šļircei cieši jāpievieno jauna adatu subkutānām injekcijām (ieteicams 25. izmēra). Pirms injekcijas adatu nedrīkst tīrīt, lai samazinātu reakcijas injekcijas vietā.
7. Ja nepieciešams vairāk nekā 1 flakons, jāatkārto visi iepriekšējie soļi suspensijas pagatavošanai. Devām, kurām nepieciešams vairāk nekā 1 flakons, deva jāsadala vienādās daļās, piemēram, deva 150 mg = 6 ml; 2 šļircēs ar 3 ml katrā šļircē. Sakarā ar aizturi flakonā un adatā var nebūt iespējams atvilkt visu suspensiju no flakona.
8. Dozēšanas šļircēs satur tieši pirms ievadīšanas atkārtoti jāsuspendē. Suspensijas temperatūrai injekcijas brīdī vajadzētu būt aptuveni 20 °C-25 °C. Atkārtotai suspendēšanai enerģiski pavirpiniet šļirci plaukstās, līdz izveidojas viendabīga, duļķaina suspensija. Iznīciniet suspensiju, ja tā satur lielas daļiņas vai aglomerātus.

Sagatavoto zāļu uzglabāšanas nosacījumi

Lietošanai nekavējoties

Azacidine betapharm suspensiju var sagatavot tieši pirms lietošanas, un sagatavotā suspensija jāievada 45 minūšu laikā. Pēc vairāk nekā 45 minūtēm sagatavotā suspensija jāiznīcina atbilstoši prasībām un jāzagatavo jauna deva.

Lietošanai vēlāk

Ja sagatavošanai izmanto neatdzesētu ūdeni injekcijām, sagatavotā suspensija nekavējoties pēc sagatavošanas jāievieto ledusskapī (2 °C līdz 8 °C) un jāglabā tajā ne ilgāk par 8 stundām. Ja zāles ledusskapī uzglabātas ilgāk par 8 stundām, suspensija jāiznīcina atbilstoši prasībām un jāzagatavo jauna deva.

Ja sagatavošanai izmanto atdzesētu (2 °C līdz 8 °C) ūdeni injekcijām, sagatavotā suspensija nekavējoties pēc sagatavošanas jāievieto ledusskapī (2 °C līdz 8 °C) un jāuzglabā tajā ne ilgāk par 22 stundām. Ja zāles ledusskapī uzglabātas ilgāk par 22 stundām, suspensija jāiznīcina atbilstoši prasībām un jāzagatavo jauna deva.

Šļircei, kurā iepildīta sagatavotā suspensija, jāļauj sasniegt aptuveni 20 °C-25 °C temperatūra līdz 30 minūtēm pirms ievadīšanas. Ja ir pagājušas vairāk nekā 30 minūtes, suspensija jāiznīcina atbilstoši prasībām un jāsagatavo jauna deva.

Individuālās devas aprēķināšana

Kopējo devu atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam (KVL) var aprēķināt šādi:

$$\text{Kopējā deva (mg)} = \text{deva (mg/m}^2\text{)} \times \text{KVL (m}^2\text{)}$$

Nākamā tabula ir tikai piemērs, kā izrēķināt individuālas azacitidīna devas ar vidējo KVL vērtību 1,8 m².

Deva mg/m ² (% no ieteicamās sākuma devas)	Kopējā deva, ja KVL vērtība ir 1,8 m ²	Vajadzīgais flakonu skaits	Kopējais nepieciešamais sagatavotās suspensijas tilpums
75 mg/m ² (100 %)	135 mg	2 flakoni	5,4 ml
37,5 mg/m ² (50 %)	67,5 mg	1 flakons	2,7 ml
25 mg/m ² (33 %)	45 mg	1 flakons	1,8 ml

Lietošanas veids

Pēc sagatavošanas suspensiju nedrīkst filtrēt.

Sagatavotais Azacitidine betapharm jāinjicē subkutāni (ievadiet adatu 45-90° leņķī) ar 25. izmēra adatu augšdelmā, augšstilbā vai vēderā.

Par 4 ml lielākas devas jāinjicē divās atsevišķās vietās.

Injekciju vietas jāmaina. Jaunas injekcijas jāizdara vismaz 2,5 cm no iepriekšējās vietas, un nekad tādās vietās, kur vērojams sāpīgums, asinsizplūdumi, apsārtums vai sacietējums.

Atkritumu likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.