

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Azacitidine Mylan 25 mg/ml pulveris injekciju suspensijas pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons ar pulveri satur 100 mg azacitidīna (*azacitidinum*).
Pēc sagatavošanas katrs mililitrs suspensijas satur 25 mg azacitidīna.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris injekciju suspensijas pagatavošanai (pulveris injekcijām).
Balts liofilizēts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Azacitidine Mylan 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 Mylan terapija jāuzsāk un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze ķīmijterapijas līdzekļu lietošanā. Pacientiem 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).

Pacientiem 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 Mylan un azacitidīna iekšķīgi lietojamās formas nav savstarpēji aizvietojamās. 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 + $(0,5 \times [\text{sākotnējais šūnu skaits} - \text{mazākais šūnu skaits}])$).

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 Mylan lietošanas novēro hematoloģisko 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 + $(0,5 \times [\text{sākotnējais šūnu skaits} - \text{mazākais šūnu skaits}])$.

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 Mylan 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 Mylan 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, 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 + $(0,5 \times [\text{sākotnējais šūnu skaits} - \text{mazākais šūnu skaits}])$.

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 Azacitidine Mylan var ievadīt bez sākotnējas devas pielāgošanas (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ja novēro neizskaidrojamu seruma bikarbonātu līmeņa pazemināšanos 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 Mylan ir kontrindicēts pacientiem ar progresējošiem ļaundabīgiem aknu audzējiem (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Azacitidine Mylan 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, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Lietošanas veids

Azacitidine Mylan 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). 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). Pacienti jānodrošina ar norādījumiem nekavējoties ziņot par drudža epizodēm. Pacienti un ārsti arī jānovēro iespējamās asiņošanas pazīmes un simptomi.

Aknu darbības traucējumi

Oficiāli pētījumi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikti. Pacienti 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

Pacienti 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 mieloīdiju (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).

Pacienti 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).

Laboratoriskie 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 uzsākšanas 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 centrālām 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

Pacientiem, kuri ārstēti ar azacitidīnu, ziņots par nekrotizējošu fascītu, ieskaitot letālus gadījumus. Pacientiem, kuriem attīstās nekrotizējošs fascīts, terapija ar azacitidīnu jāpārtrauc un nekavējoties jāuzsāk 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 barošana ar krūti ir kontraindicēta.

Fertilitāte

Datu par azacitidīna ietekmi uz cilvēku fertilitāti nav. Pētījumos ar dzīvniekiem dokumentētas ar azacitidīna lietošanu saistītas nevēlamas blakusparādības attiecībā uz tēviņu fertilitāti (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 azacitidīna lietošanu, radās 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%), paaugstinātas 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 leukopēniju (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 visbiežākā ($\geq 10\%$) novērotās nopietnās nevēlamās blakusparādības azacitidīna grupā 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 aizdusa (2,1%).

Visbiežāk ziņotās ($\geq 30\%$) nevēlamās blakusparādības, lietojot azacitidīnu, bija kuņģa-zarnu trakta traucējumi, tajā skaitā aizcietējums (41,9%), slikta dūša (39,8%) un caureja (36,9%; parasti 1.–2. pakāpes), vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā, tajā skaitā, 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 ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem 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* (tajā skaitā bakteriāla, vīrusu un sēnīšu), nazofaringīts	sepsē* (tajā skaitā bakteriāla, vīrusu un sēnīšu), neitropēniska sepsē*, elpceļu infekcija (tajā skaitā 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 ēstgriba, hipokaliēmija	dehidratācija		audzēja sabrukšanas sindroms	
Psihiskie traucējumi	bezmiegs	apjukuma stāvoklis, nemiers			
Nervu sistēmas traucējumi	reibonis, galvassāpes	intrakraniāla asiņošana*, ģībonis, miegainība, letarģija			
Acu bojājumi		acs asiņošana, konjunktīvas asiņošana			

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi
Sirds funkcijas traucējumi		izsvīdums perikarda dobumā	perikardīts		
Asinsvadu sistēmas traucējumi		hipotensija*, hipertensija, ortostatiska hipotensija, hematoma			
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	aizdusa, deguna asiņošana	izsvīdums pleiras dobumā, aizdusa fiziskas slodzes laikā, faringolaringeālas sāpes		intersticiāla plaušu slimība	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	caureja, vemšana, aizcietējums, slikta dūša, sāpes vēderā (tajā skaitā nepatīkama sajūta pakrūtē un vēderā)	kuņģa-zarnu trakta asiņošana* (tajā skaitā asiņošana mutes dobumā), hemoroidāla asiņošana, stomatīts, smaganu asiņošana, dispepsija			
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			aknu mazspēja*, progresējoša aknu koma		
Ādas un zemādas audu bojājumi	petēhijas, nieze (tajā skaitā vispārēja), izsitumi, ekhimoze	purpura, alopēcija, nātrene, eritēma, makulāri izsitumi	akūta febrila neitrofila dermatoze, gangrenoza piodermija		ādas vaskulīts
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	artralģija, skeleta-muskuļu sāpes (tajā skaitā muguras, kaulu, kā arī sāpes ekstremitātēs)	muskuļu spazmas, mialģija			
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		nieru mazspēja*, hematūrija, paaugstināts kreatinīna līmenis serumā	nieru tubulārā acidoze		

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi
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, asiņošana katetra vietā		injekcijas vietas nekroze (injekcijas vietā)	
Izmeklējumi	samazināta ķermeņa masa				

* = 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 leikopēnija. 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 ievadišanu 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. Pacienti, 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 lietot pretinfekciju līdzekļus un neitropēnijas gadījumā — augšanas faktoru (piem., G-CSF).

Asiņošana

Pacienti, kuri saņem azacitidīnu, var būt 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

Pacienti, 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 ārstēšanu skatīt sadaļu “Infekcijas” 4.8. apakšpunktā.

Kuņģa-zarnu trakta blakusparādības

Biežāk ziņotās kuņģa-zarnu trakta blakusparādības, kas saistītas ar azacitidīna terapiju, bija aizcietējumu 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).

Pediatriskā populācija

Pētījumā AZA-JMML-001 28 pediatriem pacientiem (no 1 mēneša līdz 18 gadu vecumam) ar azacitidīnu tika ārstēti MDS (n = 10) vai juvenīla 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 pediatrikajā populācijā bija pireksija, hematoloģiski notikumi, ieskaitot anēmiju, trombocitopēniju un febrilu neitropēniju, kā arī kuņģa un zarnu trakta notikumi, ieskaitot aizcietējumu un vemšanu.

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

Pētījumā AZA-AML-004 7 pediatriem pacientiem (vecumā no 2 līdz 12 gadiem) ar azacitidīnu 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 paaugstinājums. Diviem pacientiem novēroja ar ārstēšanu saistītu notikumu, kura dēļ tika pārtraukta zāļu lietošana (febrila neitropēnija, neitropēnija).

Ierobežotam skaitam bērnu, kuri ārstēti ar azacitidīnu, 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.

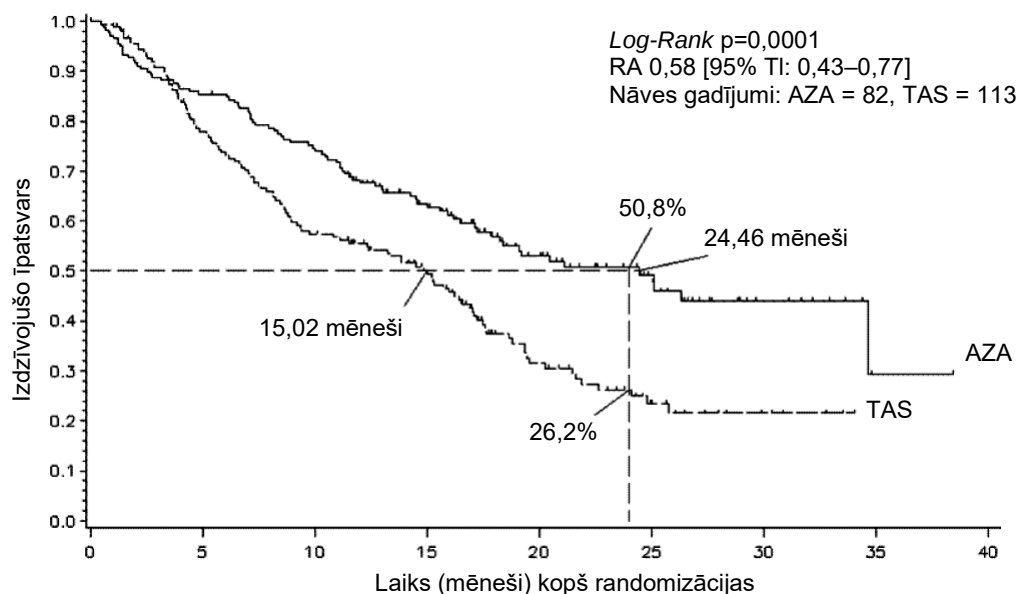
Klīniskā efektivitāte un drošums

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) 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% blastu) 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 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 analizē 358 pacientiem (179 azacitidīna lietotāji un 179 TAS) dzīvildzes mediāna pēc azacitidīna terapijas bija 24,46 mēneši salīdzinājumā ar 15,02 mēnešiem tiem, kuri saņēma TAS ārstēšanu. Konstatēta 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% pacientu, kuri saņēma TAS ($p < 0,0001$).



riskam pakļautie

AZA	179	152	130	85	52	30	10	1	0
TAS	179	132	95	69	32	14	5	0	0

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

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

Analizējot IPSS citogēnētiskās apakšgrupas, visās grupās (laba, vidēja, vāja citogēnētiskā atrade, ieskaitot monosomiju 7) attiecībā uz kopējo dzīvildzes mediānu bija līdzīga atrade.

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

Pēc azacitidīna lietošanas laika mediāna līdz nāvei vai transformācijai par AML bija 13,0 mēneši, salīdzinot ar 7,6 mēnešiem tiem, kuri saņēma TAS ārstēšanu. Konstatēta 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, eritrocītu transfūzijas neatkarības ilguma mediāna 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 ieguvumu novēroja arī pacientiem, kuri nerasniedza 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, kuriem ir >30% kaulu smadzeņu blastu

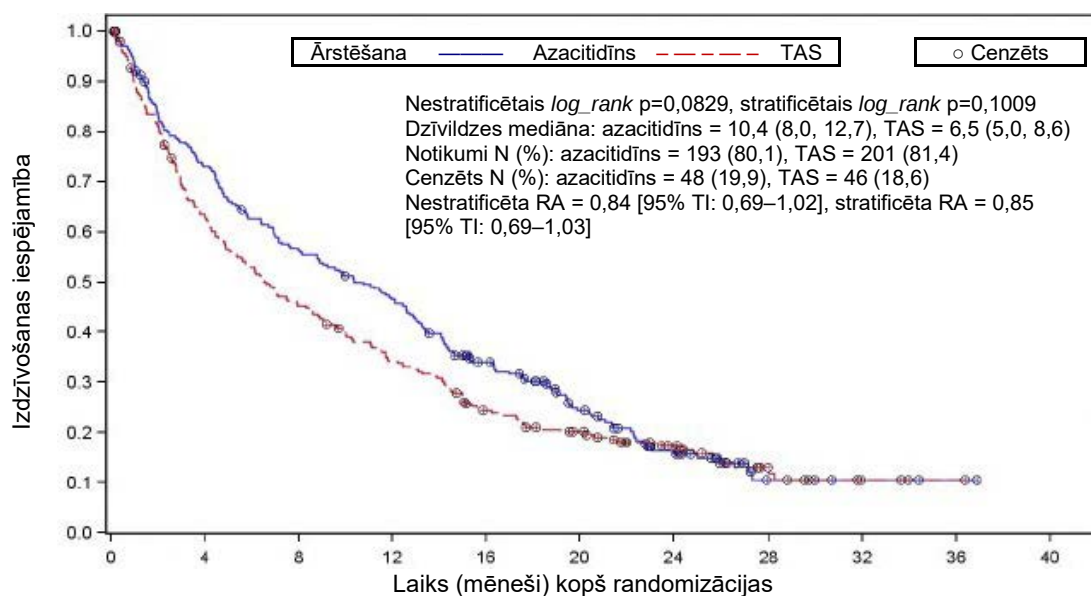
Zemāk norādītie rezultāti attiecas uz terapijai paredzēto ārstēto pacientu grupu, kas tika pētīta pētījumā AZA-AML-001 (apstiprināto indikāciju skatīt 4.1. apakšpunktā).

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, kuriem atbilstoši PVO klasifikācijai ir >30% kaulu smadzeņu blastu un kuri nebija piemēroti ACŠT. Azacitidīnu kombinācijā ar 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 kombinācijā ar VPA ($n = 44$). Pirms randomizācijas ārsti pacientiem iepriekš izvēlējās 1 no 3 TAS. Pacienti saņēma iepriekš izvēlētas shēmas, ja netika randomizēti azacitidīna saņemšanai. Saskaņā ar iekļaušanas kritērijiem pacientu ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējumam bija jābūt 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; indukcijas cikls kopā ar 1 vai 2 konsolidācijas cikliem).

Individuālie sākotnējā stāvokļa rādītāji azacitidīna grupā bija salīdzināmi ar TAS grupas sākotnējā stāvokļa rādītājiem. Pētāmo pacientu vecuma mediāna bija 75,0 gadi (no 64 gadiem līdz 91 gadam). 75,2% bija baltās rases pārstāvji, 59,0% bija vīrieši. Atbilstoši PVO klasifikācijai sākotnējā stāvoklī 60,7% pacientu klasificēja kā neprecizētu AML, 32,4% kā AML ar mielodisplāziju saistītām izmaiņām, 4,1% kā ar terapiju saistītus mieloīdus audzējus un 2,9% kā AML ar atkārtotām ģenētiskām patoloģijām.

ITT analizē 488 pacientu (241 azacitidīna un 247 TAS) azacitidīna terapija bija saistīta ar dzīvildzes mediānu 10,4 mēneši, salīdzinot ar 6,5 mēnešiem TAS grupas pacientiem; 3,8 mēnešu atšķirība ar stratificēto *log-rank* p-vērtību 0,1009 (divpusēju). 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% pacientiem, kuri saņēma TAS.



Riskam pakļauto skaits

TAS	247	150	108	80	53	40	25	10	3	1	0
Azacitidīns	241	174	133	109	73	44	22	5	3	2	0

Atbilstoši iepriekš noteiktiem sākuma prognostiskajiem faktoriem koriģētais Koksas proporcionālā riska modelis definēja azacitidīna riska attiecību salīdzinājumā ar TAS — 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 kombinācijā ar VPA, un bija līdzīga, salīdzinot ar standarta intensīvu ķīmijterapiju kombinācijā ar 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 sākotnējā stāvoklī [$\leq 5 \times 10^9/l$ un $>5 \times 10^9/l$], kaulu smadzeņu blasti sākotnējā stāvoklī [$\leq 50\%$ un $>50\%$] un iepriekšēja MDS) bija kopējās dzīvildzes ieguvuma tendence azacitidīna labā. Dažās iepriekš noteiktajās apakšgrupās kopējās dzīvildzes RA sasniedza statistisku nozīmīgumu, piemēram, pacientiem ar niecīgu 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 noteiktais vispārējās atbildes rādītājs (pilnīga remisija [PR] + pilnīga remisija ar nepilnīgu asins šūnu skaita atjaunošanos [PRn]) azacitidīna grupā bija 27,8% un 25,1% - kombinētās TAS grupā ($p=0,5384$). Pacientiem, kuri sasniedza PR vai PRn, remisijas ilguma mediāna 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, kuriem salīdzinājumā ar TAS nebija pilnīgas atbildes reakcijas uz azacitidīnu.

Ārstēšana ar azacitidīnu uzlaboja perifēro asins šūnu skaitu un nodrošināja eritrocītu un trombocītu transfūziju nepieciešamības samazināšanos. Pacients tika uzskatīts par eritrocītu vai trombocītu transfūzijas atkarīgu sākotnējā stāvoklī, ja pacientam bija veikta viena vai vairākas eritrocītu vai trombocītu transfūzijas 56 dienu (8 nedēļu) laikā līdz randomizācijai 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, kuri sākotnējā stāvoklī 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, kuri sākotnējā stāvoklī bija atkarīgi no eritrocītu transfūzijas un ārstēšanas laikā kļuva neatkarīgi no tās, eritrocītu transfūzijas neatkarības ilguma mediāna azacitidīna grupā bija 13,9 mēneši, bet TAS grupā tas netika sasniegts.

No azacitidīna grupas pacientiem, kuri sākotnējā stāvoklī 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, kuri sākotnējā stāvoklī bija atkarīgi no trombocītu transfūzijas un ārstēšanas laikā kļuva neatkarīgi no tās, vidējais trombocītu transfūzijas neatkarības ilguma mediāna 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 kvalitātes pamatanketu (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 azacitidīnu pacientiem dzīves kvalitāte nozīmīgi nepasliktinās.

Pediatriskā populācija

Pētījums AZA-JMML-001 bija 2. fāzes, starptautisks, daudzcentru, atklāts pētījums, lai novērtētu azacitidīna farmakokinētiku, farmakodinamiku, drošumu un aktivitāti pirms ACŠT pediatriskiem pacientiem ar tikko diagnosticētu progresējošu MDS vai JMML. Klīniskā pētījuma galvenais mērķis bija novērtēt azacitidīna 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 azacitidīnu 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 azacitidīnu, 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 azacitidīns pirms ACŠT uzlabo dzīvildzes rezultātus pacientiem ar JMML.

Pētījums AZA-AML-004 bija 2. fāzes, daudzcentru, atklāts pētījums, lai novērtētu azacitidīna 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 azacitidīnu 100 mg/m² vienreiz dienā 28 dienu cikla 1. līdz 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 ACŠT.

Mazā paraugkopas lieluma dēļ azacitidīna efektivitāti pediatriskiem 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 un maksimālo koncentrāciju plazmā 750 ±403 ng/ml sasniedz 0,5 h pēc dozēšanas (pirmais parauga ņemšanas laika 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 aptuveni 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 fēcēm.

Īpašas pacientu grupas

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

Pediatriskā 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 azacitidīns 0,083 stundu laikā ātri sasniedza C_{max} gan MDS, gan JMML populācijās. C_{max} ģeometriskais vidējais rādītājs bija 1797,5 un 1066,3 ng/ml, un AUC^{0-∞} ģeometriskais vidējais rādītājs bija attiecīgi 606,9 un 240,2 ng·h/ml pacientiem ar MDS un JMML. Ģeometriskais vidējais izkļiedes tilpums pacientiem ar MDS un JMML bija attiecīgi 103,9 un

61,1 l. Izrādījās, ka kopējā azacitidīna iedarbība plazmā bija lielāka pacientiem ar MDS; tomēr starp AUC un C_{max} tika novērots vidēji liels vai liels mainīgums starp pacientiem.

$t_{1/2}$ ģeometriskā vidējā vērtība 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 apkopoti un salīdzināti ar farmakokinētiskajiem datiem no 6 pieaugušiem pacientiem ar MDS, kuriem tika intravenozi ievadīts 75 mg/m² azacitidīns pētījumā AZA 2002-BA-002. Pēc intravenozas ievadīšanas azacitidīna C_{max} un AUC_{0-t} vidējie rādītāji 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 pediatriiskajiem pacientiem, kuriem bija vismaz viena izmērāma farmakokinētiskā koncentrācija pēc devas saņemšanas (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pacientu ar AML vecuma mediāna (diapazons) bija 6,7 (2–12) gadi.

Pēc vairākām 100 mg/m² devām C_{max} un AUC_{0-∞} 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 (variācijas koeficients (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 tāda 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 pelju 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. Tumorogenitātes 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/encefalocēle), 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 fertilitāti 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 (E421)

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 Mylan sagatavo ar neatdzesētu ūdeni injekcijām, sagatavoto zāļu ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta 1 stundu istabas temperatūrā 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 Mylan 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 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

Caurspīdīgs, bezkrāsains I klases stikla flakons ar pelēku halobutilgumijas aizbāzni un alumīnija vāciņu, kas satur 100 mg azacitidīna.

Iepakojuma lielums: 1 flakons un 7 flakoni.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Ieteikumi drošai sagatavošanai lietošanai

Azacitidine Mylan 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 Mylan 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 jāieviek 4 ml injekciju ūdens un jāpārlicinās, ka šļircē nepaliek gaiss.
3. Šļirces, kas satur 4 ml injekciju ūdens, adatu jāizdur caur azacitidīna flakona gumijas vāciņu un tad flakonā lēni jāievada injekciju ūdens.
4. Pēc šļirces 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. Zāles jāiznīcina, ja tās satur lielas daļiņas vai aglomerātus. Pēc sagatavošanas suspensiju nedrīkst filtrēt, jo šādi no šķīduma var tikt atdalīta aktīvā viela. Jāņem vērā, ka dažu veidu adapteros, stiletos un slēgtās sistēmās ir iekļauti filtri; 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 pārlicinātos, ka adatas gals atrodas zem šķidruma 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 adatā 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 šļirces ar 3 ml katrā šļircē. Sakarā ar aizturi flakonā un adatā var nebūt iespējams atvilkt visu suspensiju no flakona.
8. Dozēšanas šļirces saturam tieši pirms ievadīšanas jāpanāk suspensijas konsistence. Šļircei, kurā iepildīta sagatavotā suspensija, jāļauj sasniegt aptuveni 20°C–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 pavirpini 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 tūpums
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 Mylan 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 ir sāpīgums, asinsizplūdumi, apsārtums vai sacietējums.

Iznīcināšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN,
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1426/001

EU/1/20/1426/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2020. gada 27. marts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2024. gada 29. novembris

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

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
Ebenthal 9065
Austrija

vai

Fundació Privada Dau
Carrer Lletra C De La Zona Franca. 12-14
08040 Barcelona
Spānija

vai

Drehm Pharma GmbH
Hietzinger Hauptstraße 37
Wien, 1130, Austrija

vai

Mylan Germany GmbH
Benzstrasse 1, Bad Homburg
61352, Vācija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

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 Eiropas 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 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

Azacidine Mylan 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 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 suspensiju.
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

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN,
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1426/001
EU/1/20/1426/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**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 MARKĒJUMS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Azacitidine Mylan 25 mg/ml pulveris injekcijām
azacitidinum
Subkutānai lietošanai (s.c.)

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

100 mg

6. CITA

Citotoksisks

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

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

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

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties 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 Mylan un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Azacitidine Mylan lietošanas
3. Kā lietot Azacitidine Mylan
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Azacitidine Mylan
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Azacitidine Mylan un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Azacitidine Mylan

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

Kādam nolūkam Azacitidine Mylan lieto

Azacitidine Mylan 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 Mylan darbības mehānisms

Azacitidine Mylan darbojas, kavējot vēža šūnu augšanu. Azacitidīns iekļūst šūnu ģenētiskajā materiālā (ribonukleīnskābe (RNS) un dezoksiribonukleīnskābe (DNS)). Domājams, ka tas darbojas, mainot veidu, kā šūnas iedarbina gēnus, 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.

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

2. Kas Jums jāzina pirms Azacitidine Mylan lietošanas

Nelietojiet Azacitidine Mylan 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 ar krūti.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Azacitidine Mylan lietošanas konsultējieties 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 Mylan var izraisīt nopietnu imūnreakciju, ko sauc par diferenciācijas sindromu (skatīt 4. punktu).

Asins analīzes

Pirms Azacitidine Mylan 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 Mylan lietošana bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam nav ieteicama.

Citas zāles un Azacitidine Mylan

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

Tas nepieciešams, jo Azacitidine Mylan var ietekmēt dažu citu zāļu darbību. Tāpat dažas citas zāles var ietekmēt Azacitidine Mylan 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 Mylan grūtniecības laikā, jo tas var kaitēt bērnam.

Ja esat sievietē, kurai var iestāties grūtniecība, Jums Azacitidine Mylan lietošanas laikā un 6 mēnešus pēc Azacitidine Mylan 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 Mylan. Nav zināms, vai šīs zāles izdalās cilvēka pienā.

Fertilitāte

Vīrieši nedrīkst radīt pēcnācējus Azacitidine Mylan lietošanas laikā. Vīriešiem Azacitidine Mylan lietošanas laikā un 3 mēnešus pēc Azacitidine Mylan 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 neapkalpoiet mehānismus, ja Jums radušās blakusparādības, piemēram, nogurums.

3. Kā lietot Azacitidine Mylan

Jūsu ārsts pirms Azacitidine Mylan 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 Mylan tiek ievadīts 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, trice, 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 no 10 cilvēkiem):

- samazināts sarkano asins šūnu skaits (anēmija), Jūs varat just nogurumu un izskatīties bāls;
- samazināts balto asins šūnu (leikocītu) skaits, tas var noritēt 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;
- ēstgribas zudums;
- sāpes locītavās;
- asinsizplūdumi;
- izsitumi;
- sarkani vai purpursarkani plankumi zem ādas;
- sāpes vēderā;
- nieze;
- drudzis;
- iekaisusi deguna un kakla gļotāda;
- reibonis;
- galvassāpes;
- miega traucējumi (bezmiegs);
- deguna asiņošana (*epistaxis*);
- muskuļu sāpes;
- vājums (astēnija);
- ķermeņa masas samazināšanās;
- zems kālija līmenis asinīs.

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

- asiņošana smadzenēs;
- baktēriju izraisīta asins infekcija (sepsē), tas varētu būt saistīts ar mazu balto asins šūnu skaitu;
- kaulu smadzeņu mazspēja, tas var veicināt mazu 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 rīkles infekcija vai iekaisis kakls;
- iekaisusi deguna gļotāda vai iesnas, vai iekaisusi deguna blakusdobumu gļotāda (sinusīts);
- augsts vai zems asinsspiediens (hipertensija vai hipotensija);
- elpas trūkums kustību laikā;
- sāpes rīklē un balsenē;
- gremošanas traucējumi;
- letarģija;
- vispārēja slikta pašsajūta;
- nemiers;
- apjukums;
- matu izkrišana;
- nieru mazspēja;
- dehidratācija;
- balts aplikums uz mēles, vaigu iekšpusē, dažkārt uz aukslējām, smaganām un mandelēm (mutes sēnīšu infekcija);
- ģībonis;
- asinsspiediena strauja pazemināšanās pieceloties (ortostatiska hipotensija), kas, mainot stāvokli 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 (izsvīdums pleiras dobumā);
- trīsas (drebuļi);
- muskuļu spazmas;
- piepacelti, niezīgi ādas izsitumi (nātrene);
- šķidruma uzkrāšanās sirds somiņā (izsvīdums perikarda dobumā).

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

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

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

- 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 sirdsdarbības 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 iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Azacitidine Mylan

Jūsu ārsts, farmaceits vai medmāsa ir atbildīgs par Azacitidine Mylan uzglabāšanu. Viņi arī ir atbildīgi par neizlietotā Azacitidine Mylan 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 — nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Ja lieto nekavējoties

Tiklīdz suspensija ir sagatavota, tā jāievada 1 stundas laikā.

Ja lieto vēlāk

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

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

Suspensijai jāļauj sasniegt istabas temperatūru (20°C-25°C) līdz 30 minūtēm pirms ievadīšanas.

Ja suspensijā ir lielas daļiņas, tā jāiznīcina.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelieto. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Azacitidine Mylan satur

- Aktīvā viela ir azacitidīns. Viens flakons ar pulveri satur 100 mg azacitidīna. Pēc izšķīdināšanas 4 ml injekciju ūdens sagatavotā suspensija satur 25 mg/ml azacitidīna.
- Cita sastāvdaļa ir mannīts (E421).

Azacitidine Mylan ārējais izskats un iepakojums

Azacitidine Mylan ir balts pulveris injekciju suspensijas pagatavošanai un tiek piegādāts stikla flakonos, kas satur 100 mg azacitidīna. Katrā iepakojumā ir 1 vai 7 flakoni.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN,
Īrija

Ražotājs

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
Ebenthal 9065
Austrija

vai

Fundació Privada Dau
Carrer Lletre C De La Zona Franca. 12-14
08040 Barcelona
Spānija

vai

Drehm Pharma GmbH
Hietzinger Hauptstraße 37
Wien, 1130, Austrija

vai

Mylan Germany GmbH
Benzstrasse 1, Bad Homburg
61352, Vācija

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

België/Belgique/Belgien

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatri Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viatri OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatri Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatri Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatri Santé
Tél : +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatri Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatri Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatri Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatri SIA
Tel: +371 676 055 80

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatri AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatri Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska

Viatri Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatri d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatri Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatri AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {GGGG. gada mēnesis}

Citi informācijas avoti

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

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Ieteikumi drošai sagatavošanai lietošanai

Azacitidine Mylan 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.

Nesaderība

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

Sagatavošanas procedūra

Azacitidine Mylan jāizšķīdina ūdenī injekcijām. Sagatavoto zāļu uzglabāšanas laiku var pagarināt, sagatavojot izmantojot atdziestētu (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 jāpārlicinās, ka šļircē nepaliek gaiss.
3. Šļirces, kas satur 4 ml injekciju ūdens, adatu jāizdur caur azacitidīna flakona gumijas vāciņu un tad flakonā lēni jāievada injekciju ūdens.
4. Pēc šļirces 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. Zāles jāiznīcina, ja tās satur lielas daļiņas vai aglomerātus. Pēc sagatavošanas suspensiju nedrīkst filtrēt, jo šādi no šķīduma var tikt atdalīta aktīvā viela. Jāņem vērā, ka dažu veidu adapteros, stiletos un slēgtās sistēmās ir iekļauti filtri; 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 pārlicinātos, ka adatas gals atrodas zem šķidruma 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 šļirces ar 3 ml katrā šļircē. Sakarā ar aizturi flakonā un adatā var nebūt iespējams atvilkt visu suspensiju no flakona.
8. Dozēšanas šļirces saturs 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. Zāles jāiznīcina, ja tās satur lielas daļiņas vai aglomerātus.

Sagatavoto zāļu uzglabāšana

Lietošanai nekavējoties

Azacitidine Mylan suspensiju var sagatavot tieši pirms lietošanas, un sagatavotā suspensija jāievada 1 stundas laikā. Pēc vairāk nekā 1 stundas sagatavotā suspensija jāiznīcina atbilstoši prasībām un jāsuspendē 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 jāsagatavo 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 jāsagatavo jauna deva.

Šīrcei, kurā iepildīta sagatavotā suspensija, jāļauj sasniegt aptuveni 20°C-25°C temperatūru 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 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 Mylan 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 ir sāpīgums, asinsizplūdumi, apsārtums vai sacietējums.

Iznīcināšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.