

**ANNESS I**  
**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

### 100 mg/kunjett:

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

### 150 mg/kunjett:

Kull kunjett fih 150 mg azacitidine. Wara r-rikostituzzjoni, kull mL ta' suspensjoni jkun fih 25 mg azacitidine.

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal suspensjoni għall-injezzjoni.

Trab jew kejk lajofilizzat abjad.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Azacitidine Accord huwa indikat għall-kura ta' pazjenti adulti li mhumiex eligibbli għal trapjant b'ċelluli staminali ematopojetici (HSCT) li għandhom:

- Sindromi majelodisplastici (MDS) intermedji-2 u ta' riskju għoli skont l-*International Prognostic Scoring System* (IPSS),
- lewkimja majelomonoċitika kronika (CMML) b'10-29% ta' *blasts* tal-mudullun mingħajr disturb majeloproliferattiv,
- lewkimja majelojde akuta (AML) b'20-30% *blasts* u displasja *multi-lineage*, skont il-klassifikazzjoni tal-Organizzazzjoni Dinjija tas-Saħħa (WHO),
- AML bi >30% ta' *blasts* tal-mudullun skont il-klassifikazzjoni tal-WHO.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'Azacitidine Accord għandha tinbeda u tkun immonitorjata taħt is-superviżjoni ta' tabib b'esperjenza fl-użu ta' mediċini kemoterapewtiċi. Il-pazjenti għandhom jingħataw mediċina minn qabel kontra r-rimettar għan-nawseja u r-rimettar.

#### Pożoloġija

Id-doża tal-bidu rakkomandata għall-ewwel ċiklu ta' kura, għall-pazjenti kollha mingħajr ma jingħata kas tal-valuri ematoloġiċi tal-laboratorju fil-linja bażi, hi ta' 75 mg/m<sup>2</sup> ta' erja tas-superfċje tal-ġisem, injettata taħt il-ġilda, kuljum għal 7 ijiem, segwita minn perjodu ta' serħan ta' 21 jum (ċiklu tal-kura ta' 28 jum).

Hu rakkomandat li l-pazjenti jkunu kkurati għal minimu ta' 6 ċikli. Il-kura għandha titkompla sakemm il-pazjent ikompli jibbenefika minnha jew sal-progressjoni tal-marda.

Il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati għar-rispons/tossicità ematoloġika u għat-tossicitajiet renali (ara sezzjoni 4.4); l-ittardjar tal-bidu taċ-ċiklu li jmiss jew it-tnaqqis tad-doża kif deskritt hawn taħt jista' jkun meħtieġ.

Azacitidine Accord m'għandix tigi użata biex tissostitwixxi azacitidine orali. Minhabba d-differenzi fl-esponiment, ir-rakkomandazzjonijiet ta' doża u skeda għal azacitidine orali huma differenti minn dawk għal azacitidine injettabbli. Huwa rakkomandat li professjonisti tas-saħħa jivverifikaw l-isem tal-prodott mediċinali, id-doża u r-rotta ta' amministrazzjoni.

#### Testijiet tal-laboratorju

Testijiet tal-funzjoni tal-fwied, krejatinina fis-serum u bicarbonate fis-serum għandhom jiġu stabbiliti qabel il-bidu tat-terapija u qabel kull ċiklu ta' kura. L-għadd komplet taċ-ċelluli tad-demm għandu jittwettagħ qabel il-bidu tat-terapija u skont il-bżonn biex isir monitoraġġ tar-rispons u t-tossicità, iżda mill-inqas, qabel kull ċiklu ta' kura.

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

It-tossicità ematoloġika hi definita bħala l-inqas għadd li jintlaħaq (nadir) f'ċiklu partikulari jekk il-plejtlits  $\leq 50.0 \times 10^9/l$  u/jew l-għadd assolut tan-newtrofili (*Absolute Neutrophil Count, ANC*)  $\leq 1 \times 10^9/L$ .

L-irkuprar hu definit bħala zieda ta' linja(i) taċ-ċelluli fejn it-tossicità ematoloġika tkun giet osservata f'mill-inqas nofs id-differenza assoluta tan-nadir u l-għadd fil-linja bażi flimkien mal-għadd tan-nadir (i.e. għadd taċ-ċelluli tad-demm fl-irkuprar  $\geq$  għadd tan-nadir +  $(0.5 \times [\text{għadd fil-linja bażi} - \text{għadd tan-nadir}])$ ).

*Pazjenti mingħajr għadd imnaqqas taċ-ċelluli tad-demm fil-linja bażi (i.e. Ċelluli Bojod tad-Demm (WBC)  $\geq 3.0 \times 10^9/l$  u ANC  $\geq 1.5 \times 10^9/l$ , u plejtlits  $\geq 75.0 \times 10^9/l$ ) qabel l-ewwel kura*

Jekk it-tossicità ematoloġika tkun osservata wara l-kura b'Azacitidine Accord, iċ-ċiklu li jmiss tat-terapija għandu jiġi ttardjat sakemm l-għadd tal-plejtlits u l-ANC jkunu rkupraw. Jekk l-irkuprar jintlaħaq fi żmien 14-il jum, l-ebda aggustament fid-doża mhu mehtiegħ. Madankollu, jekk l-irkuprar ma jkunx intlaħaq fi żmien 14-il jum, id-doża għandha titnaqqas skont it-tabella li ġejja. Wara t-tibdil fid-doża, it-tul taċ-ċiklu għandu jerga' lura għal 28 jum.

| Ċiklu tan-Nadir         |                               | % Tad-doża fiċ-ċiklu li jmiss, jekk l-irkuprar* ma jintlaħaqx fi żmien 14-il jum (%) |
|-------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| ANC ( $\times 10^9/l$ ) | Plejtlits ( $\times 10^9/l$ ) |                                                                                      |
| $\leq 1.0$              | $\leq 50.0$                   | 50%                                                                                  |
| $> 1.0$                 | $> 50.0$                      | 100%                                                                                 |

\*Irkuprar = għadd  $\geq$  għadd tan-nadir +  $(0.5 \times [\text{għadd fil-linja bażi} - \text{għadd tan-nadir}])$

*Pazjenti b'għadd imnaqqas taċ-ċelluli tad-demm fil-linja bażi (i.e. WBC  $< 3.0 \times 10^9/L$  jew ANC  $< 1.5 \times 10^9/L$  jew plejtlits  $< 75.0 \times 10^9/L$ ) qabel l-ewwel kura*

Wara l-kura b'Azacitidine Accord, jekk it-tnaqqis fl-għadd tal-WBC jew tal-ANC jew tal-plejtlits minn dak ta' qabel il-kura jkun  $\leq 50\%$ , jew iktar minn 50% iżda b'titjib fi kwalunkwe differenzazzjoni ta' razez ta' ċelluli, iċ-ċiklu li jmiss m'għandux jittardja u m'għandu jsir l-ebda aggustament fid-doża.

Jekk it-tnaqqis fl-għadd tal-WBC jew tal-ANC jew tal-plejtlits ikun iktar minn 50% minn dak ta' qabel il-kura, bla ebda titjib fid-differenzazzjoni ta' razez ta' ċelluli, iċ-ċiklu li jmiss tal-kura b'Azacitidine Accord għandu jkun ittardjat sakemm l-għadd tal-plejtlits u l-ANC ikunu rkupraw. Jekk l-irkuprar jintlaħaq fi żmien 14-il jum, l-ebda aggustament fid-doża mhu mehtiegħ. Madankollu, jekk l-irkuprar ma jkunx intlaħaq fi żmien 14-il jum, iċ-ċellularità tal-mudullun trid tkun stabbilita. Jekk iċ-ċellularità tal-mudullun tkun ta'  $> 50\%$ , m'għandhom isiru l-ebda aggustamenti fid-doża. Jekk iċ-ċellularità tal-mudullun tkun ta'  $\leq 50\%$ , il-kura għandha tigi ttardjata u d-doża titnaqqas skont it-tabella li ġejja:

| Ċellularità tal-mudullun | Doża fiċ-ċiklu li jmiss, jekk l-irkuprar ma jintlaħaqx fi żmien 14-il jum (%) |                      |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
|                          | Irkuprar* $\leq 21$ jum                                                       | Irkuprar* $> 21$ jum |
| 15-50%                   | 100%                                                                          | 50%                  |
| $< 15\%$                 | 100%                                                                          | 33%                  |

\*Irkuprar = għadd  $\geq$  għadd tan-nadir +  $(0.5 \times [\text{għadd fil-linja bażi} - \text{għadd tan-nadir}])$

Wara t-tibdil fid-doża, it-tul tač-ċiklu li jmiss għandu jerga' lura għal 28 jum.

#### Popolazzjonijiet speċjali

##### *Anzjani*

L-ebda aġġustamenti speċifiċi fid-doża mhuma rakkomandati fl-anzjani. Minhabba li pazjenti anzjani huma aktar mistennija li jkollhom tnaqqis fil-funzjoni renali, jista' jkun utli li jsir monitoraġġ tal-funzjoni renali.

##### *Pazjenti b'indeboliment renali*

Azacitidine jista' jingħata lil pazjenti b'indeboliment renali mingħajr aġġustament tad-doża inizjali (ara sezzjoni 5.2). Jekk isehh tnaqqis inspjegabbli fil-livelli tal-bicarbonate fis-serum għal inqas minn 20 mmol/l, id-doża għandha titnaqqas b'50% fič-ċiklu ta' wara. Jekk isehh żidiet inspjegabbli fil-kreatinina fis-serum jew fil-urea nitrogen fid-demm (BUN) għal  $\geq$  darbtejn iżjed mill-valuri tal-linja bażi u iżjed mil-limitu ta' fuq tan-normal (ULN), ič-ċiklu li jmiss għandu jiġi ttardjat sakemm il-valuri jerggħu lura għan-normal jew il-linja bażi u d-doża għandha titnaqqas b'50% fič-ċiklu tal-kura li jkun imiss (ara sezzjoni 4.4).

##### *Pazjenti b'indeboliment epatiku*

Ma saru l-ebda studji formali fuq pazjenti b'indeboliment epatiku (ara sezzjoni 4.4). Pazjenti b'indeboliment sever tal-organu epatiku għandhom ikunu mmonitorjati bl-attenzjoni għal avvenimenti avversi. L-ebda tibdil speċifiku fid-doża tal-bidu mhu rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment epatiku qabel il-bidu tal-kura; tibdil sussegwenti fid-doża għandu jkun ibbażat fuq il-valuri ematologiċi tal-laboratorju. Azacitidine Accord hu kontraindikant f'pazjenti b'tumuri epatiċi malinni avvanzati (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

##### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' azacitidine fit-tfal minn età 0 sa 17-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. Data disponibbli attwalment hija deskritta fis-sezzjonijiet 4.8, 5.1, u 5.2 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

##### Metodu ta' kif għandu jingħata

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

Wara r-rikostituzzjoni, is-suspensjoni m'għandhiex tiġi ffiltrata. Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Tumuri epatiċi malinni avvanzati (ara sezzjoni 4.4).

Treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

##### Tossiċità ematoloġika

Il-kura b'azacitidine hi assoċjata ma' anemija, newtrogenija u tromboċitopenija, speċjalment matul l-ewwel 2 ċikli (ara sezzjoni 4.8). L-għadd komplet tač-ċelluli tad-demm għandu jinkiseb skont il-bżonn biex isir monitoraġġ tar-rispons u tat-tossiċità, iżda mill-inqas, qabel kull ċiklu ta' kura. Wara l-għoti tad-doża rakkomandata għall-ewwel ċiklu, id-doża għal ċikli sussegwenti għandha titnaqqas jew l-għoti tagħha jiġi ttardjat skont l-għadd tan-nadir u r-rispons ematologiku (ara sezzjoni 4.2).

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jirrappurtaw immedjatement episodji ta' deni. Il-pazjenti u t-tobba huma avżati wkoll biex ikunu vigilianti għal sinjali u sintomi ta' hruġ ta' demm.

#### Indeboliment epatiku

Ma saru l-ebda studji formali fuq pazjenti b'indeboliment epatiku. Pazjenti b'tagħbija estensiva tat-tumur minhabba mard metastatiku kienu irrappurtati li garrbu koma epatika progressiva u mewt matul il-kura b'azacitidine, speċjalment f'pazjenti b'hal dawn li jkollhom albumina fis-serum fil-linja bażi ta' < 30 g/L. Azacitidine hu kontraindikata f'pazjenti b'tumuri epatici malinni avvanzati (ara sezzjoni 4.3).

#### Indeboliment renali

Anormalitajiet renali li jvarjaw minn livelli għolja ta' kreatinina fis-serum sa insuffiċjenza renali u mewt kienu rappurtati f'pazjenti kkurati b'azacitidine mogħti għol-vina flimkien ma' sustanzi kemoterapewtiċi oħra. Flimkien ma' dan, l-aċidożi tubulari renali, definita b'hal tnaqqis fil-livell tal-bicarbonate fis-serum għal < 20 mmol/L flimkien ma' awrina alkalina u ipokalemija (potassium fis-serum < 3 mmol/L) żviluppat f'5 pazjenti b'lewkimja majeloġena kronika (CML) ikkurati b'azacitidine u etoposide. Jekk isehh tnaqqis inspjegabbli fil-livelli tal-bicarbonate fis-serum (< 20 mmol/L) jew żidiet tal-kreatinina fis-serum jew BUN, id-doża għandha titnaqqas jew l-għoti jiġi ttardjat (ara sezzjoni 4.2).

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jirrappurtaw oliguriya u anuriya lill-fornitur tal-kura tas-saħħa immedjatement.

Għalkemm ma ġew innutati l-ebda differenzi klinikament rilevanti fil-frekwenza ta' avvenimenti avversi bejn individwi b'funzjoni renali normali meta mqabbla ma' dawk b'indeboliment renali, pazjenti b'indeboliment renali għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib għat-tossiċità minhabba li azacitidine u/jew il-metaboliti tiegħu jitnehhew primarjament mill-kliewi (ara sezzjoni 4.2).

#### Testijiet tal-laboratorju

Testijiet tal-funzjoni tal-fwied, kreatinina fis-serum u bicarbonate fis-serum għandhom jiġu stabbiliti qabel il-bidu tat-terapija u qabel kull ċiklu ta' kura. L-għadd komplet taċ-ċelluli tad-demm għandu jinkiseb qabel il-bidu tat-terapija u skont il-bżonn biex isir monitoraġġ tar-rispons u tat-tossiċità, iżda mill-inqas, qabel kull ċiklu ta' kura, ara wkoll sezzjoni 4.8.

#### Mard kardijaku u pulmonari

Pazjenti bi storja ta' insuffiċjenza kongestiva severa tal-qalb, mard tal-qalb li jkun klinikament instabbli jew mard pulmonari kienu esklużi mill-istudji ta' registrazzjoni ta' importanza kbira (AZA PH GL 2003 CL 001 u AZA-AML-001) u għalhekk is-sigurtà u l-effikaċja ta' azacitidine f'dawn il-pazjenti ma kinux stabbiliti. Dejta riċenti minn studju kliniku f'pazjenti bi storja medika magħrufa ta' mard kardjovaskulari jew pulmonari wriet żieda sinifikanti fl-inċidenza ta' avvenimenti kardijaċi b'azacitidine (ara sezzjoni 4.8). Għalhekk hu rakkomandat li wiehed juża kawtela meta tingħata riċetta għal azacitidine lil dawn il-pazjenti. Evalwazzjoni kardjopulmonari qabel u matul il-kura għandha tiġi kkunsidrata.

#### Faxxite nekrotizzanti

Faxxite nekrotizzanti, li tinkludi każijiet fatali, ġiet irrappurtata f'pazjenti kkurati b'azacitidine. It-terapija b'azacitidine għandha titwaqqaf f'pazjenti li jiżviluppaw faxxite nekrotizzanti, u kura adattata għandha tinbeda fil-pront.

#### Sindromu tal-lisi tat-tumur

Il-pazjenti li huma f'riskju tas-sindromu tal-lisi tat-tumur huma dawk b' tumor kbir jew estensiv qabel il-kura. Dawn il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib u għandhom jittiehdu prekawzjonijiet xierqa.

#### Sindromu ta' differenzjar

Ġew irrappurtati każijiet ta' sindromu ta' differenzjar (magħruf ukoll b'hal sindromu tal-aċidu retinoiku) f'pazjenti li kienu qed jirċievu azacitidine injettat. Is-sindromu ta' differenzjar jista' jkun

fatali u s-sintomi u s-sejbiet kliniċi jinkludu diffikultà respiratorja, infiltrati fil-pulmun, deni, raxx, edima fil-pulmun, edima periferali, žieda f'daqqa fil-piż, effużjonijiet mill-plewra, effużjonijiet mill-perikardju, ipotensjoni u disfunzjoni tal-kliewi (ara sezzjoni 4.8). Għandu jittqies trattament b'dożi għolja ta' kortikosteroidi minn għol-vini u monitoraġġ emodinamiku malli jibdew sintomi jew sinjali li jissuġġerixxu sindromu ta' differenzjar. Għandu jittqies it-twaqqif temporanju ta' azacitidine injettat sakemm ikun hemm fejqan tas-sintomi u jekk jerga' jittkompla, hija rrakkomandata l-kawtela.

#### 4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ibbażat fuq dejta *in vitro*, ma jidherx li l-metaboliżmu ta' azacitidine hu medjat mill-isoenzimi ta' ċitokrom P450 (CYPs), UDP-glucuronosyltransferases (UGTs), sulfotransferases (SULTs), u glutathione transferases (GSTs); l-interazzjonijiet relatati ma' dawn l-enzimi li jimmetabolizzaw *in vivo* huma għalhekk ikkunsidrati li mhumiex mistennija.

Effetti inibitorji jew induttivi ta' azacitidine fuq l-enzimi ta' ċitokrom P450 li huma klinikament sinifikanti mhumiex mistennija (ara sezzjoni 5.2).

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

#### 4.6 Fertilità, tqala u treddigh

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

Nisa li jistgħu joħorgu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt u sa tal-inqas 6 xhur wara t-trattament. L-irġiel għandhom jiġu avżati biex ma jsirux missirijiet waqt li jirċievu t-trattament u għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt u sa tal-inqas 3 xhur wara t-trattament.

##### Tqala

M'hemmx dejta biżżejjed dwar l-użu ta' azacitidine waqt it-tqala. Studji fuq il-ġrieden urew ħsara fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Mhux magħruf ir-riskju potenzjali fuq il-bniedem. Ibbażat fuq riżultati minn studji fuq l-annimali u l-mekkaniżmu tiegħu tal-azzjoni, azacitidine m'għandux jintuża waqt it-tqala, speċjalment matul l-ewwel trimestru, hlief jekk ma jkunx meħtieġ b'mod ċar. Il-vantaġġi tal-kura għandhom jintiżnu kontra r-riskju possibbli lill-fetu f'kull każ individwali.

##### Treddigh

Mhux magħruf jekk azacitidine jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Minhabba l-potenzjal ta' reazzjonijiet avversi serji fit-tarbija li tkun qed tiġi mreda', it-treddigh hu kontraindikata matul it-terapija b'azacitidine.

##### Fertilità

M'hemm l-ebda dejta umana fuq l-effett ta' azacitidine fuq il-fertilità. Fl-annimali, reazzjonijiet avversi bl-użu ta' azacitidine fuq il-fertilità fl-irġiel kienu dokumentati (ara sezzjoni 5.3). Qabel il-bidu tal-kura, il-pazjenti rġiel għandhom jiġu avżati biex jieħdu parir dwar il-ħażna tal-isperma.

#### 4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Azacitidine għandu effett żgħir jew effett moderat fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. L-għeja għet irrappurtata bl-użu ta' azacitidine. Għalhekk, il-kawtela hi rrakkomandata meta wieħed issuq jew iħaddem il-magni.

#### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

##### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

*Popolazzjoni adulta b'MDS, CMML u AML (20-30% blasts tal-mudullun)*

Reazzjonijiet avversi li huma kkunsidrati li huma possibbilment jew probabbilment relatati mal-għoti ta' azacitidine seħħew f'97% tal-pazjenti.

L-iktar reazzjonijiet avversi serji komuni osservati mill-istudju ta' importanza kbira (AZA PH GL 2003 CL 001) kienu jinkludu newtopenija bid-deni (8.0%) u anemija (2.3%), li kienu rrappurtati wkoll fl-istudji ta' appoġġ (CALGB 9221 u CALGB 8921). Reazzjonijiet avversi serji oħrajn minn dawn it-3 studji kienu jinkludu infezzjonijiet bħal sepsis newtopenika (0.8%) u pnemonja (2.5%) (xi whud b'riżultat fatali), tromboċitopenja (3.5%), reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva (0.25%) u avvenimenti emorraġiċi (eż. emorraġija ċerebrali [0.5%], emorraġija gastrointestinali [0.8%] u emorraġija intrakranjali [0.5%]).

L-iktar reazzjonijiet avversi rrappurtati b'mod komuni bil-kura ta' azacitidine kienu reazzjonijiet ematoloġiċi (71.4%) li jinkludu tromboċitopenija, newtopenija u lewkopenija (normalment Grad 3-4), avvenimenti gastrointestinali (60.6%) li jinkludu dardir, rimettar (normalment Grad 1-2) jew reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (77.1%; normalment Grad 1-2).

#### *Popolazzjoni adulta li jkollha 65 sena jew aktar b'AML bi > 30% ta' blasts tal-mudullun*

L-iktar reazzjonijiet avversi serji komuni ( $\geq 10\%$ ) osservati minn AZA-AML-001 fil-parti tal-istudju dwar il-kura b'azacitidine kienu jinkludu newtopenija bid-deni (25.0%), pnemonja (20.3%), u deni (10.6%). Reazzjonijiet avversi serji oħrajn irrappurtati b'mod inqas frekwenti fil-parti tal-istudju dwar il-kura b'azacitidine kienu jinkludu sepsis (5.1%), anemija (4.2%), sepsis newtopenika (3.0%), infezzjoni fl-apparat urinarju (3.0%), tromboċitopenija (2.5%), newtopenija (2.1%), ċellulite (2.1%), sturdament (2.1%) u dispnea (2.1%).

L-iktar reazzjonijiet avversi rrappurtati b'mod komuni ( $\geq 30\%$ ) bil-kura b'azacitidine kienu avvenimenti gastrointestinali, li jinkludu stitikezza (41.9%), dardir (39.8%), u dijarea (36.9%; normalment Grad 1-2), disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata li jinkludu deni (37.7%; normalment Grad 1-2) u avvenimenti ematoloġiċi, li jinkludu newtopenija bid-deni (32.2%) u newtopenija (30.1%; normalment Grad 3-4).

#### Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Tabella 1 t'hawn taħt fiha reazzjonijiet assoċjati mal-kura b'azacitidine miksuba minn studji kliniċi ewlenin f'pazjenti b'MDS u AML u sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq.

Il-frekwenzi huma definiti kif ġej: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ), rari ħafna ( $< 1/10,000$ ), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel. Ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati fit-tabella t'hawn taħt skont l-ogħla frekwenza osservata fi kwalunkwe wiehed mill-istudji kliniċi ewlenin.

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

| Sistema tal-Klassifika tal-Organi         | Komuni ħafna                                                              | Komuni                                                                                                                                                                            | Mhux Komuni | Rari | Mhux Magħruf            |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------|-------------------------|
| <b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b> | pnemonja* (tinkludi pnemonja batterjali, virali u fungali), nażofaringite | sepsis* (tinkludi sepsis batterjali, virali u fungali), sepsis newtopenika*, infezzjoni fl-apparat respiratorju (tinkludi infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq u bronkite), |             |      | Faxxite nekrotizzant i* |

| Sistema tal-Klassifika tal-Organi                                     | Komuni hafna                                                               | Komuni                                                                                                                                                          | Mhux Komuni                                  | Rari                  | Mhux Maghruf               |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------|----------------------------|
|                                                                       |                                                                            | infezzjoni fl-apparat tal-awrina, ċellulite, divertikulite, infezzjoni fungali orali, sinusite, faringite, rinite, <i>herpes simplex</i> , infezzjoni tal-ġilda |                                              |                       |                            |
| Neoplażmi beninni, malinni u mhux speċifikati (inkluż ċesti u polipi) |                                                                            |                                                                                                                                                                 |                                              |                       | sindromu ta' differenzjar* |
| Disturbi tad-demmu u tas-sistema limfatika                            | newtopenija bid-deni*, newtopenija, lewkopenija, trombocitopenija, anemija | panċitopenija*, insuffiċjenza tal-mudullun                                                                                                                      |                                              |                       |                            |
| Disturbi fis-sistema immuni                                           |                                                                            |                                                                                                                                                                 | reazzjonijiet minhabba sensitività eċċessiva |                       |                            |
| Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni                              | anoreksja, nuqqas ta' aptit, ipokalemja                                    | deidratazzjoni                                                                                                                                                  |                                              | sindromu tumour lysis |                            |
| Disturbi psikjatriċi                                                  | nuqqas ta' rqa                                                             | stat ta' konfużjoni, ansjetà                                                                                                                                    |                                              |                       |                            |
| Disturbi fis-sistema nervuża                                          | sturdament, uġiġħ ta' ras                                                  | emorraġija intrakranjali*, sinkope, nġhas, letargija                                                                                                            |                                              |                       |                            |
| Disturbi fl-ġhajnejn                                                  |                                                                            | emorraġija fl-ġhajnejn, emorraġija tal-konguntiva                                                                                                               |                                              |                       |                            |
| Disturbi fil-qalb                                                     |                                                                            | effużjoni perikardijaka                                                                                                                                         | perikardite                                  |                       |                            |
| Disturbi vaskulari                                                    |                                                                            | pressjoni baxxa*, pressjoni għolja, pressjoni baxxa ortostatika, ematoma                                                                                        |                                              |                       |                            |

| <b>Sistema tal-Klassifika tal-Organi</b>                      | <b>Komuni hafna</b>                                                                                                          | <b>Komuni</b>                                                                                                                        | <b>Mhux Komuni</b>                                          | <b>Rari</b>                                             | <b>Mhux Maghruf</b> |
|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------|
| <b>Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali</b>           | qtugħ ta' nifs, epistassi                                                                                                    | effużjoni plewrali, qtugħ ta' nifs minħabba l-istrapazz, uġiġħ faringolarinġeali                                                     |                                                             | mard interstizjali tal-pulmun                           |                     |
| <b>Disturbi gastro-intestinali</b>                            | dijarea, rimettar, stitikezza, nawseja, uġiġħ addominali (jinkludi wġiġħ addominali fil-parti ta' fuq u skonfort addominali) | emorraġija gastro-intestinali* (jinkludi emorraġija tal-ħalq), emorraġija tal-murliti, stomatite, ħruġ ta' demm tal-ħanek, dispepsja |                                                             |                                                         |                     |
| <b>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</b>                       |                                                                                                                              |                                                                                                                                      | insuffiċjenza tal-fwied*, koma epatika progressiva          |                                                         |                     |
| <b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b>     | tbengil, ħakk (jinkludi ħakk generalizzat), raxx, ekimozi                                                                    | purpura, alopeċja, urtikarja, eritema, raxx makulari                                                                                 | dermatosi newtrofilika akuta bid-deni, pyoderma gangrenosum |                                                         | Vaskulite tal-ġilda |
| <b>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</b>  | artralġja, uġiġħ fl-muskolu-skelettrali (jinkludi wġiġħ fid-dahar, fl-għadam u fl-estremittajiet)                            | spazmi fil-muskoli, majalġja                                                                                                         |                                                             |                                                         |                     |
| <b>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja</b>              |                                                                                                                              | insuffiċjenza tal-kliwi*, ematurja, livell għoli ta' kreatinina fis-serum                                                            | aċidożi tubulari tal-kliwi                                  |                                                         |                     |
| <b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</b> | deni*, għeja kbira, astenja uġiġħ fis-sider, eritema fis-sit tal-injezzjoni, uġiġħ fis-sit tal-injezzjoni, reazzjoni fis-sit | tbengil, ematoma, ebusija, raxx, ħakk, infjammazzjoni, tibdil fil-kulur, formazzjoni ta' għoqod u                                    |                                                             | nekrozi fis-sit tal-injezzjoni (fis-sit tal-injezzjoni) |                     |

| Sistema tal-Klassifika tal-Organi | Komuni hafna                      | Komuni                                                                                      | Mhux Komuni | Rari | Mhux Maghruf |
|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------|--------------|
|                                   | tal-injezzjoni (mhux speċifikata) | emorraġija (fis-sit tal-injezzjoni), telqa, tertir ta' bard, emorraġija fis-sit tal-kateter |             |      |              |
| <b>Investigazzjonijiet</b>        | tnaqqis fil-piż                   |                                                                                             |             |      |              |

\*= każijiet fatali rari ġew irrappurtati

a = ara sezzjoni 4.4

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

#### *Reazzjonijiet ematoloġiċi avversi*

L-iktar reazzjonijiet ematoloġiċi avversi li kienu rappurtati ( $\geq 10\%$ ) b'mod komuni assoċjati mal-kura b'azacitidine jinkludu anemija, tromboċitopenja, newtopenija bid-deni u lewkopenja, u kienu normalment ta' Grad 3 jew 4. Hemm riskju ikbar li dawn l-avvenimenti jseħħu matul l-ewwel 2 ċikli, u wara jseħħu b'inqas frekwenza f'pazjenti u b'restorazzjoni tal-funzjoni ematoloġika. Il-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet avversi ematoloġiċi kienu mmanigġjati bil-monitoraġġ ta' rutina tal-ghadd komplet taċ-ċelluli tad-demmu u billi l-ghoti ta' azacitidine jiġi ttardjat fiċ-ċiklu li jmiss, antibijotiċi profilattiċi u/jew sapport tal-fattur tat-tkabbir (eż. G-CSF) għan-newtopenija u trasfużjonijiet għall-anemija jew tromboċitopenja kif meħtieġ.

#### *Infezzjonijiet*

Il-majelosoppressjoni tista' twassal għan-newtopenija u għal zieda fir-riskju ta' infezzjoni. Reazzjonijiet avversi serji bħal sepsis, li tinkludi sepsis newtopenika, u pneumonja kienu rappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu azacitidine, x'uhud b'riżultat fatali. L-infezzjonijiet jistgħu jiġu mmanigġjati bl-użu ta' mediċini kontra l-infezzjoni flimkien mas-sapport tal-fattur tat-tkabbir (eż. G-CSF) għan-newtopenija.

#### *Hruġ ta' demm*

Il-hruġ ta' demm jista' jseħħ f'pazjenti li jkunu qed jirċievu azacitidine. Reazzjonijiet avversi serji bħal emorraġija gastro-intestinali u emorraġija intrakranjali kienu rappurtati. Il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati għall-sinjali u sintomi ta' hruġ ta' demm, speċjalment dawk bi tromboċitopenja li kienet teżisti minn qabel jew li tkun marbuta mal-kura.

#### *Sensittività eċċessiva*

Reazzjonijiet serji ta' sensittività eċċessiva kienu rappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu azacitidine. Fil-każ ta' reazzjoni qisha anafilattika, il-kura b'azacitidine għandha titwaqqaf immedjatament u kura sintomatika adatta għandha tinbeda.

#### *Reazzjonijiet avversi tat-tessut tal-ġilda u ta' taħt il-ġilda*

Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi tal-ġilda u ta' taħt il-ġilda kienu assoċjati mas-sit tal-injezzjoni. L-ebda wahda minn dawn ir-reazzjonijiet avversi ma wasslet għat-twaqqif ta' azacitidine, jew għat-tnaqqis tad-doża ta' azacitidine fl-istudji ta' importanza kbira. Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi seħħew matul l-ewwel 2 ċikli ta' trattament u kellhom tendenza li jonqsu f'ċikli sussegwenti. Reazzjonijiet avversi ta' taħt il-ġilda bħal raxx/infjammazzjoni/hakk fis-sit tal-injezzjoni, raxx, eritema u lezjonijiet tal-ġilda jistgħu jkunu jeħtieġu mmanigġjar bi prodotti mediċinali fl-istess hin, bħal antistamini, kortikosteroidi u prodotti mediċinali anti-infjammatorji mhux steroidi (NSAIDs). Trid issir distinzjoni bejn dawn ir-reazzjonijiet tal-ġilda u infezzjonijiet tat-tessut artab, li xi kultant isehħu fis-sit tal-injezzjoni. Infezzjonijiet tat-tessut artab, li jinkludu ċellulite u fassite nekrotizzanti li f'każijiet rari jwasslu għall-mewt, ġew irrappurtati b'azacitidine fi sfond ta' wara t-tqeghid fis-suq. Għal immanigġjar kliniku ta' reazzjonijiet avversi infettivi, ara sezzjoni 4.8 Infezzjonijiet.

### *Reazzjonijiet avversi gastro-intestinali*

Ir-reazzjonijiet avversi gastro-intestinali li kienu rrapportati bl-iktar mod komuni assoċjati mal-kura b'azacitidine kienu jinkludu stitikezza, dijarea, nawseja u rimettar. Dawn ir-reazzjonijiet avversi kienu mmaniġġjati b'mod sintomatiku b'medicini kontra n-nawseja u rimettar; medicini kontra d-dijarea, u lassattivi u/jew medicini li jrrattbu l-ippurgar għall-istitikezza.

### *Reazzjonijiet avversi fil-kliwi*

Anormalitajiet fil-kliwi, li jvarjaw minn livelli għolja ta' kreatinina fis-serum u ematurja sa aċidożi tubulari tal-kliwi, insuffiċjenza tal-kliwi u mewt kienu rrapportati f'pazjenti kkurati b'azacitidine (ara sezzjoni 4.4).

### *Reazzjonijiet avversi fil-fwied*

Pazjenti b'ammont estensiv ta' tumur minhabba mard metastatiku kienu rrapportati li jgarrbu insuffiċjenza tal-fwied, koma epatika progressiva u mewt matul il-kura b'azacitidine (ara sezzjoni 4.4).

### *Avvenimenti kardijaċi*

Dejta minn studju kliniku li kienet tippermetti r-registrazzjoni ta' pazjenti bi storja medika magħrufa ta' mard kardjovaskulari jew pulmonari wriet żieda fl-avvenimenti kardijaċi f'pazjenti b'AML li tkun għadha kif ġiet iddijanostikata, ikkurati b'azacitidine (ara sezzjoni 4.4).

### *Elderly population*

Hemm informazzjoni limitata disponibbli dwar is-sigurtà b'azacitidine f'pazjenti li għandhom  $\geq 85$  sena (b'14-il [5.9%] pazjent li kellhom  $\geq 85$  sena trattati fl-Istudju AZA-AML-001).

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Fi Studju AZA-JMML-001, 28 pazjent pedjatriku (età ta' xahar sa inqas minn 18-il sena) kienu trattati b'azacitidine għal MDS (n = 10) jew lewkimja majelomonocitika tal-minorenni (JMML, *juvenile myelomonocytic leukaemia*) (n = 18) (ara sezzjoni 5.1).

It-28 pazjent kollha esperjenzaw mill-inqas avveniment avvers wiehed u 17 (60.7%) esperjenzaw mill-inqas avveniment wiehed marbut mat-trattament. L-aktar avvenimenti avversi rrapportati b'mod komuni fil-popolazzjoni pedjatrika globali kienu deni, avvenimenti ematoloġiċi inkluż anemija, tromboċitopenija u newtrogenija bid-deni, u avvenimenti gastrointestinali inkluż stitikezza u dardir.

Tliet (3) individwi esperjenzaw avveniment li sehh bit-trattament u li wassal għat-twaqqif tal-medicina (deni, progressjoni tal-marda u wġigh addominali).

Fl-Istudju AZA-AML-004, 7 pazjenti pedjatriċi (b'età minn sentejn sa 12-il sena) kienu trattati b'azacitidine għal AML f'rikaduta molekulari wara l-ewwel remissjoni shiħa [CR1] (ara sezzjoni 5.1).

Is-7 pazjenti kollha esperjenzaw mill-inqas avveniment avvers 1 marbut mat-trattament. L-aktar avvenimenti avversi rrapportati b'mod komuni kienu newtrogenija, dardir, lewkopenija, tromboċitopenija, dijarea u żieda fl-alanine aminotransferase (ALT). Żewġ pazjenti esperjenzaw avveniment li sehh bit-trattament u li wassal għall-interruzzjoni tad-doża (newtrogenija bid-deni, newtrogenija).

Ma ġew identifikati l-ebda sinjali ta' sigurtà godda fin-numru limitat ta' pazjenti pedjatriċi trattati b'azacitidine matul il-perjodu li fih sar l-istudju kliniku. Il-profil ta' sigurtà globali kien konsistenti ma' dak tal-popolazzjoni adulta.

### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V.

## 4.9 Doża eċċessiva

Każ wiehed ta' doża eċċessiva b'azacitidine kien rrapportat matul l-istudji kliniċi. Pazjent wiehed kellu d-dijarea, nawseja, u rimettar wara li rċieva doża wahda ġol-vina ta' madwar 290 mg/m<sup>2</sup>, kważi 4 darbiet tad-doża tal-bidu rakkomandata.

Fil-każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jkun mmonitorjat b'għadd adattat taċ-ċelluli tad-demem u għandu jirċievi kura ta' appoġġ, kif meħtieġ. M'hemm l-ebda antidot speċifiku magħruf għal doża eċċessiva b'azacitidine.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, analogi ta' pyrimidine; Kodiċi ATC: L01BC07

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Hu maħsub li azacitidine jeżerċita l-effetti antineoplastiċi tiegħu permezz ta' mekkaniżmi multipli li jinkludu ċitotossicità fuq ċelluli ematopojetici anormali fil-mudullun u *hypomethylation* tad-DNA. L-effetti ċitotossici ta' azacitidine jistgħu jirriżultaw minn mekkaniżmi multipli, li jinkludu l-inibizzjoni tad-DNA, RNA u s-sintesi tal-proteina, l-inkorporazzjoni fl-RNA u DNA, u l-attivazzjoni tal-passaġġi tal-ħsara tad-DNA. Iċ-ċelluli li ma jipproliferawx huma relattivament insensittivi għal azacitidine. L-inkorporazzjoni ta' azacitidine fid-DNA tirriżulta fl-inattivazzjoni ta' DNA methyltransferases, li twassal għal *hypomethylation* tad-DNA. Il-*hypomethylation* tad-DNA ta' ġeni li kienu *methylated* b'mod anormali, involuti fir-regolazzjoni taċ-ċiklu taċ-ċelluli normali, fid-differenzazzjoni u fil-passaġġi tal-mewt, tista' tirriżulta fl-espressjoni mill-ġdid tal-ġeni u fir-restorazzjoni tal-funzjonijiet li jraġżnu l-kanċer liċ-ċelluli tal-kanċer. L-importanza relattiva tal-*hypomethylation* tad-DNA kontra ċ-ċitotossicità jew attivitajiet oħrajn ta' azacitidine għar-riżultati kliniċi ma kinitx stabbilita.

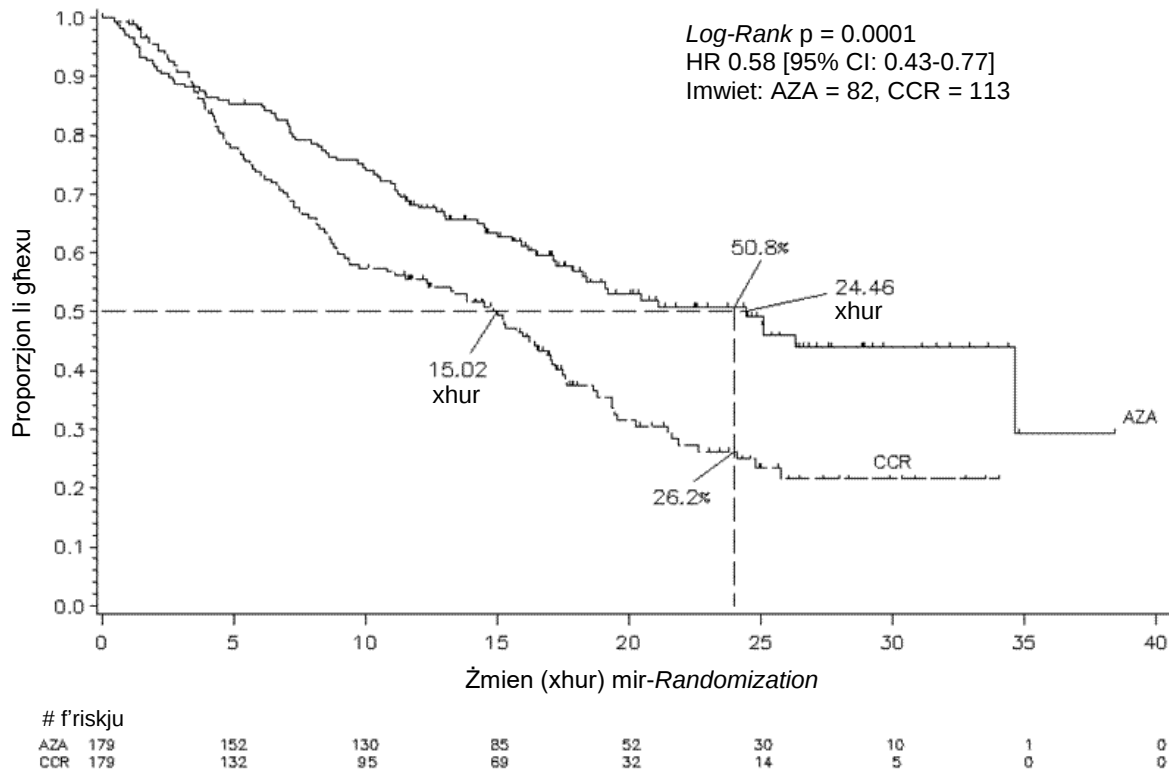
#### Effikaċja klinika u sigurtà

*Popolazzjoni adulta (MDS, CMML u AML [20-30% blasts tal-mudullun])*

L-effikaċja u s-sigurtà ta' azacitidine kienu studjati fi studju internazzjonali komparattiv, multicentriku, ikkontrollat, *open-label*, *randomised*, *parallel-group*, ta'

Fażi 3 (AZA PH GL 2003 CL 001) f'pazjenti adulti b': MDS intermedja-2 u ta' riskju għoli skont l-*International Prognostic Scoring System* (IPSS), anemija refrettarja bi *blasts* eċċessivi (RAEB), anemija refrettarja bi *blasts* eċċessivi li qed jinbidlu (RAEB-T) u lewkimja majelomonocitika kronika modifikata (mCMML) skont is-sistema tal-klassifikazzjoni *French American British* (FAB). Pazjenti b'RAEB-T (21-30% *blasts*) issa huma kkunsidrati li huma pazjenti b'AML taħt is-sistema kurrenti tal-klassifikazzjoni tal-WHO. Azacitidine flimkien mal-aħjar kura ta' appoġġ (BSC) (n = 179) kien imqabbel ma' korsijiet ta' kura konvenzjonali (CCR). CCR kienet tikkonsisti f'BSC wahidha (n = 105), cytarabine f'doża baxxa flimkien ma' BSC (n = 49) jew kimoterapija tal-induzzjoni standard flimkien ma' BSC (n = 25). Il-pazjenti ntgħażlu minn qabel mit-tabib tagħhom għal 1 mit-3 CCR qabel ir-*randomisation*. Il-pazjenti rċievew dan il-kors magħżul minn qabel jekk ma kinux *randomised* għal azacitidine. Bħala parti mill-kriterja tal-inkluzjoni, il-pazjenti kienu jeħtieġu li jkollhom stat tal-prestazzjoni *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) ta' 0-2. Pazjenti b'MDS sekondarja kienu esklużi mill-istudju. Il-punt aħhari primarju tal-istudju kienet is-sopravivenza totali. Azacitidine ngħata taħt il-ġilda f'doża ta' 75 mg/m<sup>2</sup> kuljum għal 7 ijiem, segwit minn perjodu ta' serħan ta' 21 jum (ċiklu tal-kura ta' 28 jum) għall-medjan ta' 9 ċikli (medda = 1-39) u medja ta' 10.2 ċikli. Fi hdan il-popolazzjoni b'Intenzjoni li Jigu Kkurati (ITT), l-età medjana kienet ta' 69 sena (medda 38 sa 88 sena).

Fl-analizi ITT ta' 358 pazjent (179 azacitidine u 179 CCR), il-kura b'azacitidine kienet assoċjata ma' medjan ta' sopravivenza ta' 24.46 xahar kontra 15.02 xahar għall-dawk li kienu qed jirċievu l-kura CCR, differenza ta' 9.4 xhur, b'valur p stratifikat *log-rank* ta' 0.0001. Il-proporzjon tal-periklu (HR, *hazard ratio*) għall-effett tal-kura kien ta' 0.58 (95% CI: 0.43; 0.77). Ir-rati tas-sopravivenza fuq medda ta' sentejn kienu 50.8% f'pazjenti li kienu qed jirċievu azacitidine kontra 26.2% f'pazjenti li kienu qed jirċievu CCR ( $p < 0.0001$ ).



KEY: AZA = azacitidine; CCR = (*conventional care regimens*) korsijiet ta' kura konvenzjonali; CI = (*confidence interval*) intervall tal-kunfidenza; HR = (*hazard ratio*) proporzjon tal-periklu

Il-benefiċċji tas-sopravivenza ta' azacitidine kienu konsistenti irrispettivament mill-għażla tal-kura CCR (BSC wahidha, doża baxxa ta' cytarabine flimkien ma' BSC jew kimoterapija tal-induzzjoni standard flimkien ma' BSC) użati fil-parti tal-kontroll tal-istudju.

Meta s-sotto-gruppi ċitogeniċi IPSS kienu analizzati, sejbiet simili fir-rigward ta' medjan tas-sopravivenza totali kienu osservati fil-gruppi kollha (ċitogeniċi tajbin, intermedji, batuti, li jinkludu monosomija 7).

Meta saret analiżi tas-sotto-gruppi tal-età, żieda fil-medjan tas-sopravivenza totali kienet osservata għall-gruppi kollha ( $< 65$  sena,  $\geq 65$  sena u  $\geq 75$  sena).

Il-kura b'azacitidine kienet assoċjata ma' żmien medjan sal-mewt jew trasformazzjoni għal AML ta' 13.0-il xahar kontra 7.6 xhur għal dawk li kienu qed jirċievu kura CCR, titjib ta' 5.4 xhur b'valur p stratifikat *log-rank* ta' 0.0025.

Il-kura b'azacitidine kienet wkoll assoċjata ma' tnaqqis fiċ-ċitopenji, u s-sintomi relatati tagħhom. Il-kura b'azacitidine wasslet għal tnaqqis fil-ħtieġa ta' trasfużjonijiet ta' ċelluli tad-demm ħomor (RBC) u plejtlits. Mill-pazjenti fil-grupp ta' azacitidine li kienu dipendenti fuq it-trasfużjonijiet tar-RBC fil-linja bażi, 45.0% minn dawn il-pazjenti saru indipendenti mit-trasfużjonijiet tar-RBC matul il-perjodu tal-kura meta mqabbla ma' 11.4% tal-pazjenti fil-gruppi tas-CCR kombinati (differenza statistikament sinifikanti ( $p < 0.0001$ ) ta' 33.6% (95% CI: 22.4; 44.6)). F'pazjenti li kienu dipendenti fuq it-trasfużjonijiet tar-RBC fil-linja bażi u saru indipendenti, it-tul medjan tal-indipendenza mit-trasfużjonijiet tar-RBC kien ta' 13-il xahar fil-grupp ta' azacitidine.

Ir-rispons kien evalwat mill-investigatur jew mill-Kumitat Indipendenti tal-Evalwazzjoni (IRC). Ir-rispons totali (tnaqqis shih tal-mard [CR] + tnaqqis parzjali tal-mard [PR]) kif stabbilit mill-investigatur kien ta' 29% fil-grupp ta' azacitidine u 12% fil-grupp kombinat tas-CCR ( $p = 0.0001$ ). Ir-rispons totali (CR + PR) kif stabbilit mill-IRC fl-istudju AZA PH GL 2003 CL 001 kien ta' 7% (12/179) fil-grupp ta' azacitidine meta mqabbel ma' 1% (2/179) fil-grupp kombinat tas-CCR ( $p = 0.0113$ ). Id-differenzi bejn l-evalwazzjonijiet tar-rispons tal-IRC u l-investigatur kienu konsegwenza tal-kriterja tal-*International Working Group* (IWG) li kienet tehtieg titjib fl-ghadd periferali tač-čelluli tad-demmu u l-manteniment ta' dan it-titjib għal minimu ta' 56 jum. Intwera wkoll benefiċċju tas-sopravivenza f'pazjenti li ma kinux laħqu rispons shih/parzjali wara l-kura b'azacitidine. Titjib ematologiku (maġġuri jew minuri) kif stabbilit mill-IRC intlaħaq f'49% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu azacitidine meta mqabbla ma' 29% tal-pazjenti kkurati b'CCR kombinat ( $p < 0.0001$ ).

F'pazjenti b'anormalità ċitogenika waħda jew aktar fil-linja baži, il-perċentwali ta' pazjenti b'rispons ċitogeniku maġġuri kien simili fil-gruppi kkurati b'azacitidine u b'CCR kombinat. Ir-rispons ċitogeniku minuri kien ogħla b'mod statistikament sinifikanti ( $p = 0.0015$ ) fil-grupp ta' azacitidine (34%) meta mqabbel mal-grupp ikkurat b'CCR kombinat (10%).

*Popolazzjoni adulta li jkollha 65 sena jew aktar b'AML bi > 30% ta' blasts tal-mudullun*

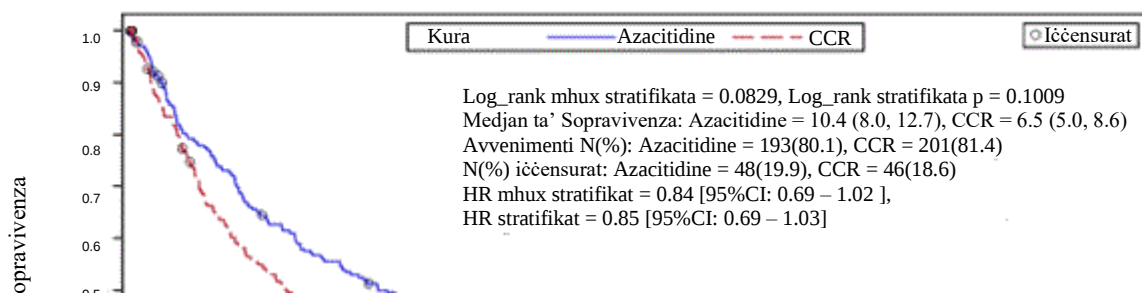
Ir-riżultati ppreżentati hawn taht jirrappreżentaw il-popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi kkurata, studjata fi studju AZA-AML-001 (ara sezzjoni 4.1 għall-indikazzjoni approvata).

L-effikaċja u s-sigurtà ta' azacitidine ġew studjati fi studju ta' Fażi 3, internazzjonali, multicentriku, ikkontrollat, open-label, ta' grupp parallel, li twettaq f'pazjenti li kellhom 65 sena jew aktar, b'AML ma għadhom kif ġew dijanjostikati de novo jew AML ddiyanjostikata għall-ewwel de novo jew sekondarja bi > 30% blasts tal-mudullun skont il-klassifikazzjoni tal-WHO, li ma kinux eligibbli għal HSCT. Azacitidine flimkien ma' BSC ( $n=241$ ) ġie pparagunat ma' CCR. CCR kienet tikkonsisti f'BSC waħidha ( $n=45$ ), cytarabine f'doża baxxa flimkien ma' BSC ( $n=158$ ) jew kimoterapija intensiva standard ma' cytarabine u anthracycline flimkien ma' BSC ( $n=44$ ). Il-pazjenti ntgħażlu minn qabel mit-tabib tagħhom għal 1 mit-3 CCRs qabel l-għażla b'mod każwali. Il-pazjenti rċievu l-kors magħżul minn qabel jekk ma kinux intgħażlu b'mod każwali għal azacitidine. Bħala parti mill-kriterji ta' inkluzjoni, il-pazjenti kienu meħtieġa li jkollhom stat ta' prestazzjoni ECOG ta' 0-2 u anormalitajiet ċitogenetiċi intermedji jew ta' riskju baxx. Il-punt aħhari primarju tal-istudju kienet is-sopravivenza globali.

Azacitidine ngħata f'doża SC ta' 75 mg/m<sup>2</sup>/jum għal 7 ijiem, segwit minn perjodu ta' mistrieħ ta' 21 jum (ċiklu ta' kura ta' 28 jum), għal medjan ta' 6 ċikli (medda: 1 sa 28), pazjenti fuq BSC biss għal medjan ta' 3 ċikli (medda: 1 sa 20), pazjenti fuq cytarabine ta' doża baxxa għal medjan ta' 4 ċikli (medda 1 sa 25) u pazjenti fuq kimoterapija intensiva standard għal medjan ta' 2 ċikli (medda: 1 sa 3, ċiklu ta' induzzjoni flimkien ma' 1 jew 2 ċikli ta' konsolidazzjoni).

Il-parametri individwali fil-linja baži kienu komparabbli bejn il-gruppi ta' azacitidine u CCR. L-età medjana tal-individwi kienet ta' 75.0 sena (medda: 64 sa 91 sena), 75.2% kienu Kawkasi u 59.0% kienu rġiel. Fil-linja baži, 60.7% ġew ikklassifikati bħala AML mhux speċifikata mod ieħor, 32.4% b'AML b'tibdil relatat ma' majelodisplasia, 4.1% b'neoplażmi majelojdi relatati mat-terapija, u 2.9% b'AML b'anormalitajiet ġenetiċi rikorrenti skont il-klassifikazzjoni tal-WHO.

Fl-analiżi ITT ta' 488 pazjent (241 azacitidine u 247 CCR), il-kura b'azacitidine kienet assoċjata ma' medjan ta' sopravivenza ta' 10.4 xahar kontra 6.5 xhur għal dawk li kienu qed jirċievu l-kura CCR, differenza ta' 3.8 xhur, b'valur  $p$  log-rank stratifikat ta' 0.1009 (two-sided). Il-proporzjon ta' periklu għall-effett tal-kura kien ta' 0.85 (95% CI= 0.69, 1.03). Ir-rati ta' sopravivenza wara sena kienu 46.5% f'pazjenti li kienu qed jirċievu azacitidine kontra 34.3% f'pazjenti li kienu qed jirċievu CCR.



Barra minn hekk, għalkemm l-istudju ma kienx intenzjonat biex juri differenza statistikament sinifikanti meta tqabbel azacitidine mal-gruppi ta' kura CCR b'għażla minn qabel, is-sopravivenza tal-pazjenti kkurati b'azacitidine kienet itwal meta mqabbla ma' għażliet tal-kura b'CCR, BSC waħidha, doża baxxa ta' cytarabine flimkien ma' BSC, u kienu simili meta mqabbla ma' jew kimoterapija standard intensiva flimkien ma' BSC.

Fis-sottogruppi kollha ta' età speċifikati minn qabel [ $< 75$  sena u  $\geq 75$  sena), is-sess tal-persuna, ir-razza, l-istat ta' prestazzjoni ECOG (0 jew 1 u 2), ir-riskju ċitogenetiku fil-linja bażi (intermedju u batut), ir-reġjun ġeografiku, il-klassifikazzjoni tal-WHO ta' AML (li tinkludi AML b'tibdil relatat ma' majelodisplasija), għadd ta' WBC fil-linja bażi ( $\leq 5 \times 10^9/L$  u  $> 5 \times 10^9/L$ ), blasts tal-mudullun fil-linja bażi ( $\leq 50\%$  u  $> 50\%$ ) u storja medika fil-passat ta' MDS], kien hemm tendenza fil-benefiċċju ta' OS favur azacitidine. Fi ftit sottogruppi speċifikati minn qabel, l-OS HR lahaq importanza statistika li tinkludi pazjenti b'riskju ċitogenetiku baxx, pazjenti b'AML b'bidliet relatati ma' majelodisplasija, pazjenti li kellhom  $< 75$  sena, pazjenti nisa u pazjenti bojod.

Ir-risponsi ematoloġiċi u ċitogenetiċi ġew evalwati mill-investigatur u mill-IRC b'riżultati simili. Ir-rata ta' rispons globali (tnaqqis ta' mard komplet [CR] + tnaqqis ta' mard komplet b'irkupru mhux komplet ta' għadd tad-demem [CRI]) kif determinat mill-IRC kienet ta' 27.8% fil-grupp ta' azacitidine u 25.1% fil-grupp ta' CCR kombinat ( $p = 0.5384$ ). F'pazjenti li kisbu CR jew CRI, it-tul medjan ta' tnaqqis fil-mard kien ta' 10.4 xhur (95% CI = 7.2, 15.2) għal individwi fuq azacitidine, u 12.3 xhur (95% CI = 9.0, 17.0) għal individwi fuq CCR. Intwera wkoll benefiċċju ta' sopravivenza f'pazjenti li ma kisbux rispons shiħ għal azacitidine meta mqabbla ma' CCR.

Il-kura b'azacitidine tejbet l-għadd ta' demm periferali u wasslet għal tnaqqis fil-htieġa ta' trasfużjonijiet ta' RBC u tal-plejtlits. Pazjent kien ikkunsidrat li hu dipendenti fuq trasfużjoni ta' RBC jew tal-plejtlits fil-linja bażi jekk l-individwu kellu trasfużjoni waħda jew aktar ta' RBC jew plejtlits matul is-56 jum (8 ġimgħat) meta kien intgħażel, jew qabel intgħażel b'mod każwali, rispettivament. Pazjent kien ikkunsidrat li hu indipendenti minn trasfużjoni ta' RBC jew tal-plejtlits matul il-perjodu ta' kura jekk l-individwu ma kellu l-ebda RBC jew trasfużjonijiet ta' RBC jew tal-plejtlits matul kwalunkwe 56 jum konsekuttiv matul il-perjodu ta' rappurtagġ, rispettivament.

Mill-pazjenti fil-grupp ta' azacitidine li kienu dipendenti fuq trasfużjoni ta' RBC fil-linja bażi, 38.5% (95% CI = 31.1, 46.2) minn dawn il-pazjenti saru indipendenti minn trasfużjoni ta' RBC matul il-perjodu ta' kura, meta mqabbla ma' 27.6% ta' (95% CI = 20.9, 35.1) pazjenti fil-gruppi ta' CCR kombinat. F'pazjenti li kienu dipendenti fuq trasfużjoni ta' RBC fil-linja bażi u li kisbu indipendenza mit-trasfużjonijiet waqt li kienu fuq il-kura, it-tul medjan ta' indipendenza minn trasfużjoni ta' RBC kien ta' 13.9 xhur fil-grupp ta' azacitidine, u ma ntlahaqx fil-grupp ta' CCR.

Mill-pazjenti fil-grupp ta' azacitidine li kienu dipendenti fuq trasfużjoni ta' plejtlits fil-linja bażi, 40.6% (95% CI = 30.9, 50.8) minn dawn il-pazjenti saru indipendenti minn trasfużjoni ta' plejtlits matul il-perjodu ta' kura, meta mqabbla ma' 29.3% ta' (95% CI = 19.7, 40.4) pazjenti fil-gruppi ta' CCR kombinat. F'pazjenti li kienu dipendenti fuq trasfużjoni ta' plejtlits fil-linja bażi u li kisbu indipendenza mit-trasfużjonijiet waqt li kienu fuq il-kura, it-tul medjan ta' indipendenza minn trasfużjoni ta' plejtlits kien ta' 10.8 xhur fil-grupp ta' azacitidine, u ta' 19.2 xhur fil-grupp ta' CCR.

Health-Related Quality of Life (HRQoL) ġiet evalwata bl-użu tal-European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30). Dejta minn HRQoL setgħet tiġi analizzata għal sottosett tal-popolazzjoni tal-prova shiħa. Filwaqt li hemm limitazzjonijiet fl-analiżi, id-dejta disponibbli tissuggerixxi li l-pazjenti ma jkollhomx deterjorament sinifikanti fil-kwalità tal-ħajja matul il-kura b'azacitidine.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Studju AZA-JMML-001 kien studju open-label, multicentriku, internazzjonali u ta' Fażi 2 sabiex jiġu evalwati l-farmakokinetika, il-farmakodinamika, is-sigurtà u l-attività ta' azacitidine qabel HSCT f'pazjenti pedjatriċi b'MDS jew JMML avvanzata li tkun għadha kemm ġiet iddijanostikata. L-oġettiv primarju tal-istudju kliniku kien li jiġi evalwat l-effett ta' azacitidine fuq ir-rata ta' rispons f'Ciklu 3, Jum 28.

Il-pazjenti (MDS, n = 10; JMML, n = 18, 3 xhur sa 15-il sena; 71% irġiel) kienu ttrattati b'azacitidine ġol-vina 75 mg/m<sup>2</sup>, kuljum f'Jiem 1 sa 7 ta' ċiklu ta' 28 jum għal minimu ta' 3 ċikli u massimu ta' 6 ċikli.

Ir-reġistrazzjoni fil-fergħa tal-istudju ta' MDS twaqqfet wara li kienu ddaħlu 10 pazjenti b'MDS minhabba nuqqas ta' effikaċja: ma ġew irreġistrati l-ebda risponsi kkonfermati f'dawn l-10 pazjenti.

Fil-fergħa tal-istudju ta' JMML, kienu rreġistrati 18-il pazjent (mutazzjonijiet somatiċi *PTPN11* 13, *NRAS* 3, *KRAS* 1 u dijanjosi klinika waħda ta' newrofibromatożi ta' tip 1 [*NF-1*]). Sittax-il pazjent lestew 3 ċikli ta' terapija u 5 minnhom lestew 6 ċikli. Total ta' 11-il pazjent b'JMML kellhom rispons kliniku f'Ċiklu 3, Jum 28, u minn dawn il-11-il individwu, 9 (50%) individwi kellhom rispons kliniku kkonfermat (3 individwi b'cCR u 6 individwi b'cPR). Fost il-koorti ta' pazjenti b'JMML ittrattati b'azacitidine, 7 (43.8%) pazjenti kellhom rispons tal-plejtlits sostnut (għadd  $\geq 100 \times 10^9/L$ ) u 7 (43.8%) pazjenti kienu jehtieġu trasfużjonijiet f'HSCT. 17 mit-18-il pazjent imxew għal HSCT.

Minhabba d-disinn tal-istudju (numru iżgħar ta' pazjenti u diversi fatturi ta' konfużjoni), ma tistax tinsiet konklużjoni minn dan l-istudju kliniku dwar jekk azacitidine qabel HSCT itejjibx ir-riżultat tas-sopravivenza f'pazjenti b'JMML.

Studju AZA-AML-004 kien studju open-label, multiċentriku, ta' Fażi 2 sabiex jiġu evalwati s-sigurtà, il-farmakodinamika u l-effikaċja ta' azacitidine meta mqabbel mal-ebda trattament kontra l-kanċer fi tfal u żgħażaġh b'AML f'rikaduta molekulari wara CR1.

Seba' pazjenti (età medjana 6.7 snin [medda sentejn sa 12-il sena]; 71.4% irġiel) kienu ttrattati b'azacitidine ġol-vina 100 mg/m<sup>2</sup>, kuljum f'Jiem 1 sa 7 ta' kull ċiklu ta' 28 jum għal massimu ta' 3 ċikli.

Ħames pazjenti ġie stmat li kellhom marda residwa minima (MRD) f'Jum 84 b'4 pazjenti li kisbu jew stabilizzazzjoni molekulari (n = 3) jew titjib molekulari (n = 1) u pazjent 1 kellu rikaduta klinika. Sitta minn 7 pazjenti (90% [95% CI = 0.4, 1.0]) ittrattati b'azacitidine sarilhom HSCT. Minhabba d-daqs żgħir tal-kampjun, l-effikaċja ta' azacitidine f'AML pedjatrika ma tistax tiġi stabbilita.

Ara sezzjoni 4.8 għal informazzjoni dwar is-sigurtà.

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

### Assorbiment

Wara l-ġhoti taħt il-ġilda ta' doża waħda ta' 75 mg/m<sup>2</sup>, azacitidine kien assorbit b'mod mgħaġġel b'konċentrazzjonijiet massimi ta' azacitidine fil-plażma ta'  $750 \pm 403$  ng/mL li seħhew wara 0.5 siegħa wara d-dożaġġ (l-ewwel darba li ttiehed kampjun). Il-bijodisponibilità assoluta ta' azacitidine wara l-ġhoti taħt il-ġilda meta mqabbla mal-ġhoti ġol-vina (doži waħidhom ta' 75 mg/m<sup>2</sup>) kienet ta' madwar 89% ibbażata fuq l-erja taħt il-kurva (AUC).

L-erja taħt il-kurva u l-konċentrazzjoni massima fil-plażma ( $C_{max}$ ) tal-ġhoti taħt il-ġilda ta' azacitidine kienu bejn wieħed u ieħor proporzjonali fil-medda ta' doża ta' 25 sa 100 mg/m<sup>2</sup>.

### Distribuzzjoni

Wara l-ġhoti ġol-vina, il-medja tal-volum tad-distribuzzjoni kienet ta'  $76 \pm 26$  L, u t-tneħħija sistemika kienet ta'  $147 \pm 47$  L/siegħa.

### Bijotrasformazzjoni

Ibbażat fuq dejta *in vitro*, ma jidherx li l-metabolizmu ta' azacitidine hu medjat mill-isoenzimi ta' ċitokrom P450 (CYPs), UDP-glucuronosyltransferases (UGTs), sulfotransferases (SULTs), u glutathione transferases (GSTs).

Azacitidine jgħaddi minn idrolisi spontanja u deaminazzjoni medjata minn cytidine deaminase. Fi frazzjonijiet S9 ta' fwied uman, il-formazzjoni tal-metaboliti kienet indipendenti minn NADPH li timplika li l-metabolizmu ta' azacitidine ma kienx medjat minn isoenzimi ta' ċitokrom P450. Studju *in vitro* ta' azacitidine b'epatociti umani kulturati jindika li f'koncentrazzjonijiet ta' 1.0  $\mu\text{M}$  sa 100  $\mu\text{M}$  (i.e. sa madwar 30 darba oghla minn koncentrazzjonijiet li jintlaħqu klinikament), azacitidine ma jinduċix CYP 1A2, 2C19, jew 3A4 jew 3A5. Fi studji biex jevalwaw l-inibizzjoni ta' serje ta' isoenzimi ta' P450 (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 u 3A4) azacitidine sa 100  $\mu\text{M}$  ma pproduċiex inibizzjoni. Għalhekk, l-induzzjoni jew l-inibizzjoni tal-enzima CYP b'azacitidine f'koncentrazzjonijiet fil-plażma li jintlaħqu klinikamentat mhijiex mistennija.

#### Eliminazzjoni

Azacitidine jitneħħa malajr mill-plażma b'*half-life* medja tal-eliminazzjoni ( $t_{1/2}$ ) wara l-ghoti taht il-ġilda ta'  $41 \pm 8$  minuti. L-ebda akkumulazzjoni ma sseħħ wara l-ghoti taht il-ġilda ta' 75 mg/m<sup>2</sup> ta' azacitidine darba kuljum għal 7 ijiem. It-tneħħija mill-awrina hi r-rotta primarja tat-tneħħija ta' azacitidine u/jew tal-metaboliti tiegħu. Wara l-ghoti ġol-vina u taht il-ġilda ta' <sup>14</sup>C-azacitidine, 85 u 50% tar-radjuattività mogħtija kienet irkuprata fl-awrina rispettivament, filwaqt li < 1% kienet irkuprata fl-ippurgar.

#### Popolazzjonijiet speċjali

L-effetti ta' indeboliment epatiku (ara sezzjoni 4.2), sess, età, jew razza fuq il-farmakokinetika ta' azacitidine ma kinux studjati formalment.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Fi Studju AZA-JMML-001, l-analiżi tal-farmakokinetika kienet iddeterminata minn 10 pazjenti pedjatriċi b'MDS u 18-il pazjent pedjatriku b'JMML f'Jum 7 ta' Ċiklu 1 (ara sezzjoni 5.1). L-età medjana (medda) tal-pazjenti b'MDS kienet 13.3 (1.9-15) snin u 2.1 (0.2-6.9) snin għal pazjenti b'JMML.

Wara għoti ġol-vina ta' doża ta' 75 mg/m<sup>2</sup>, azacitidine malajr laħaq is- $C_{\text{max}}$  fi żmien 0.083 sigħat fiż-żewġ popolazzjonijiet ta' MDS u JMML. Il-medja ġeometrika tas- $C_{\text{max}}$  kienet 1,797.5 u 1,066.3 ng/mL, u l-AUC<sub>0-∞</sub> tal-medja ġeometrika kienet 606.9 u 240.2 ng siegħa/mL, għal pazjenti b'MDS u JMML, rispettivament. Il-medja ġeometrika tal-volum tad-distribuzzjoni f'individwi b'MDS u JMML kien ta' 103.9 u 61.1 L, rispettivament. L-esponiment totali ta' azacitidine fil-plażma deher li kien oghla f'individwi b'MDS; madankollu, kienet innutata varjabbiltà moderata sa għolja bejn il-pazjenti kemm għal AUC u għas- $C_{\text{max}}$ .

Il-medja ġeometrika tat- $t_{1/2}$  kienet 0.4 u 0.3 sigħat, u l-medja ġeometrika tat-tneħħija kienet 166.4 u 148.3 L/siegħa għal MDS u JMML, rispettivament.

Id-*data* farmakokinetika mill-Istudju AZA-JMML-001 kienet miġbura flimkien u mqabbla mad-*data* farmakokinetika minn 6 individwi adulti b'MDS li ngħataw 75 mg/m<sup>2</sup> azacitidine ġol-vina fi Studju AZA-2002-BA-002. Il-medja tas- $C_{\text{max}}$  u tal-AUC<sub>0-t</sub> ta' azacitidine kienu simili bejn il-pazjenti adulti u l-pazjenti pedjatriċi wara għoti ġol-vina (2,750 ng/mL kontra 2,841 ng/mL u 1025 ng siegħa/mL kontra 882.1 ng siegħa/mL, rispettivament).

Fl-Istudju AZA-AML-004, l-analiżi tal-farmakokinetika kienet iddeterminata għal 6 mis-7 pazjenti pedjatriċi, li kellhom tal-inqas koncentrazzjoni farmakokinetika wahda li setgħet titkejjel wara d-doża (ara sezzjoni 5.1). L-età medjana (medda) tal-pazjenti b'AML kienet 6.7 (2-12) snin.

Wara doži multipli ta' 100 mg/m<sup>2</sup>, il-medji ġeometriċi tas- $C_{\text{max}}$  u tal-AUC<sub>0-tau</sub> f'Ċiklu 1 Jum 7 kienu 1,557 ng/mL u 899.6 ng-siegħa/mL, rispettivament, b'varjabbiltà osservata għolja bejn l-individwi (CV% ta' 201.6% u 87.8%, rispettivament). Azacitidine laħaq is- $C_{\text{max}}$  malajr bi żmien medjan ta' 0.090 sigħat wara għoti ġol-vina u naqas b' $t_{1/2}$  medja ġeometrika ta' 0.380 sigħat. Il-medji ġeometriċi għat-tneħħija u l-volum ta' distribuzzjoni kienu 127.2 L/siegħa u 70.2 L, rispettivament.

L-esponiment farmakokinetiku (azacitidine) osservat fi tfal b'AML f'rikaduta molekulari wara CR1 kien komparabbli għal esponiment minn *data* miġbura ta' 10 itfal b'MDS u 18-il tifel u tifla b'JMML u wkoll komparabbli għal esponiment għal azacitidine f'adulti b'MDS.

#### Indeboliment renali

Indeboliment renali ma kellu l-ebda effett maġġuri fuq l-esponiment farmakokinetiku ta' azacitidine wara għotja waħda jew għotjiet multipli taħt il-ġilda. Wara l-ġhoti taħt il-ġilda ta' doża waħda ta' 75 mg/m<sup>2</sup>, il-valuri medji tal-esponiment (AUC u C<sub>max</sub>) minn individwi b'indeboliment renali ħafif, moderat u sever żdiedu b'11-21%, 15-27%, u 41-66%, rispettivament, meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni renali normali. Madankollu, l-esponiment kien fl-istess medda ġenerali ta' esponimenti osservati għal individwi b'funzjoni renali normali. Azacitidine jista' jingħata lil pazjenti b'indeboliment renali mingħajr aġġustament inizjali tad-doża bil-patt li dawn il-pazjenti jkunu mmonitorjati għat-tossicità minhabba li azacitidine u/jew il-metaboliti tiegħu jitnehhew primarjament mill-kliewi.

#### Pharmakogenomika

L-effett ta' cytidine deaminase polymorphisms magħrufa fuq il-metaboliżmu ta' azacitidine ma kienx investigat formalment.

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Azacitidine jinduci kemm mutazzjonijiet tal-ġeni kif ukoll aberazzjonijiet kromosomali f'sistemi ta' ċelluli batterjali u mammiferi *in vitro*. Il-karċinogeneċità potenzjali ta' azacitidine kienet evalwata fil-ġrieden u fil-firien. Azacitidine ikkawża tumuri tas-sistema ematopojetika fi ġrieden nisa, meta ngħata mill-peritonew 3 darbiet fil-ġimgha għal 52 ġimgha. Kienet osservata żieda fl-inċidenza ta' tumuri fis-sistema limforetikulari, fil-pulmun, fil-glandola mammarja, u fil-ġilda fil-ġrieden ikkurati b'azacitidine mogħti mill-peritonew għal 50 ġimgha. Studju dwar it-tumorogeneċità fil-firien żvela żieda fl-inċidenza ta' tumuri testikulari.

Studji dwar l-embrijotossicità bikrija fil-ġrieden żvelaw frekwenza ta' 44% ta' mewt embrijonali fl-utru (żieda fl-assorbiment) wara injezzjoni waħda mill-peritonew ta' azacitidine matul l-organogenezi. Anormalitajiet tal-iżvilupp fil-moħħ kienu osservati fil-ġrieden li ngħataw azacitidine waqt jew qabel l-ġheluq tal-palat iebes. Fil-firien, azacitidine ma kkawża l-ebda reazzjonijiet avversi meta ngħata qabel l-impjant, iżda kien embrijotossiku b'mod ċar meta ngħata matul l-organogenezi. Anormalitajiet fetali matul l-organogenezi fil-firien kienu jinkludu: anomaliji tas-Sistema Nervuża Ċentrali (CNS) (*exencephaly*/enċefaloċele), anomaliji fir-riglejn jew fid-dirgħajn (mikromelija, saqajn mgħawġa, *syndactyly*, *oligodactyly*) u oħrajn (mikroftalmija, mikrognatija, *gastroschisis*, edema, u anormalitajiet fil-kustilji).

L-ġhoti ta' azacitidine lil ġrieden irġiel qabel it-tgħammir ma' ġrieden nisa mhux ikkurati rriżulta fi tnaqqis tal-fertilità u t-telf tal-frieħ matul l-iżvilupp embrijoniku sussegwenti u dak ta' wara t-twelid. Il-kura ta' firien rġiel irriżultat fi tnaqqis fil-piż tat-testikoli u tal-epididimu, tnaqqis fl-ġhadd tal-isperma, tnaqqis fir-rati tat-tqala, żieda f'embriji anormali u żieda fit-telf ta' embriji fi ġrieden nisa mgħammra (ara sezzjoni 4.4).

## **6. TAGHRIF FARMACEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Mannitol (E421)

### **6.2 Inkompatibiltajiet**

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

### 6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

#### Il-kunjett tat-trab mhux miftuh

3 snin

#### Wara r-rikostituzzjoni

Meta Azacitidine Accord jiġi rikostitwit bl-użu ta' ilma għall-injezzjonijiet li ma jkunx tpoġġa fi friġġ, l-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu tal-prodott mediċinali rikostitwit intweriet f'temperatura ta' 25°C għal 60 minuta u f'temperatura ta' minn 2°C sa 8°C għal 8 sigħat.

Iż-żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali rikostitwit jista' jiġi estiż billi jiġi rikostitwit b'ilma għall-injezzjonijiet li jkun tpoġġa fi friġġ (2°C sa 8°C). Meta Azacitidine Accord jiġi rikostitwit bl-użu ta' ilma għall-injezzjonijiet li jkun tpoġġa fi friġġ (2°C sa 8°C), l-istabbiltà kimika u fiżika tal-prodott mediċinali rikostitwit, waqt li jkun qed jintuża intweriet f'temperatura ta' 2°C sa 8°C għal 22 siegħa.

Mill-aspett mikrobijologiku, il-prodott rikostitwit għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, iż-żmien tal-ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u m'għandhomx ikunu itwal minn 8 sigħat f'temperatura ta' minn 2°C sa 8°C meta jiġi rikostitwit b'ilma għall-injezzjonijiet li ma jkunx tpoġġa fi friġġ jew mhux aktar minn 22 siegħa meta jiġi rikostitwit b'ilma għall-injezzjonijiet li jkun tpoġġa fi friġġ (2°C sa 8°C).

### 6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

#### Kunjetti mhux miftuħa

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

#### Suspensjoni rikostitwita

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

### 6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjett tal-ħġieġ bla kulur ta' tip I issiġillat b'tapp tal-butyl tal-gomma u siġill tal-aluminju b'buttuna tal-plastik li jkun fih 100 mg jew 150 mg ta' azacitidine.

Daqsijiet tal-pakkett:

kunjett 1 li jkun fih 100 mg Azacitidine.

kunjett 1 li jkun fih 150 mg Azacitidine.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

### 6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

#### Rakkomandazzjonijiet għal immaniġġjar sigur

Azacitidine Accord hu prodott mediċinali ċitotossiku u, bħal fil-każ ta' prodotti oħra potenzjalment tossiċi, għandha tintuża l-kawtela meta timmaniġġja u ttipprepara suspensjonijiet ta' azacitidine. Il-proċeduri għall-immaniġġjar u rimi kif suppost ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer għandhom jiġu segwiti.

Jekk azacitidine rikostitwit imiss mal-ġilda, aħsel immedjatament u bir-reqqa bis-sapun u bl-ilma. Jekk imiss mal-membrani mukużi, laħlah bir-reqqa bl-ilma.

#### Proċedura tar-rikostituzzjoni

Azacitidine Accord għandu jiġi rikostitwit b'ilma għall-injezzjonijiet. Iż-żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali rikostitwit jista' jiġi estiż billi jiġi rikostitwit b'ilma għall-injezzjonijiet li jkun tpoġġa fi friġġ (2°C sa 8°C). Dettalji dwar il-ħażna tal-prodott rikostitwit qed jingħataw hawn taħt.

1. L-oġġetti li ġejjin għandhom jitlestew:  
Kunnett(i) ta' azacitidine; kunnett(i) ta' ilma għall-injezzjonijiet; ingwanti kirurġiċi mhux sterili; biċċiet tat-tajjar bl-alkoħol; siringa(i) għall-injezzjoni ta' 5 mL bil-labra (labar).
2. Il-volum xieraq ta' ilma għall-injezzjonijiet (ara t-tabella hawn taħt) għandu jingibed għos-siringa, filwaqt li taċċerta ruhek li tneħhi xi arja li tkun inqabdet għos-siringa.

| Kunnett li fih | Volum ta' ilma għall-injezzjonijiet | Koncentrazzjoni finali |
|----------------|-------------------------------------|------------------------|
| 100 mg         | 4 mL                                | 25 mg/mL               |
| 150 mg         | 6 mL                                | 25 mg/mL               |

3. Il-labra tas-siringa li jkun fiha l-ilma għall-injezzjonijiet għandha tiddaħhal minn għol-għatu tal-lastku tal-kunnett ta' azacitidine segwita mill-injezzjoni tal-ilma għall-injezzjonijiet għol-kunnett.
4. Wara li jitneħhew is-siringa u l-labra, il-kunnett għandu jiċċaq laq bis-saħħa sakemm tinkiseb suspensjoni uniformi u mċajpra. Wara r-rikostituzzjoni kull millilitru ta' suspensjoni ser ikun fih 25 mg ta' azacitidine (100 mg/4 mL jew 150 mg/6 mL). Il-prodott rikostitwit hu suspensjoni omoġenja u mċajpra, mingħajr agglomerati. Is-suspensjoni għandha tintrema jekk ikun fiha frak kbir jew agglomerati. Tiffiltrax is-suspensjoni wara r-rikostituzzjoni għax dan jista' jista' jneħhi s-sustanza attiva. Wieħed għandu jikkunsidra li hemm filtri f'xi adaptors, spikes u sistemi magħluqin; għalhekk sistemi bħal dawn m'għandhomx jintużaw għall-għoti tal-prodott mediċinali wara r-rikostituzzjoni.
5. It-tapp tal-lastku għandu jitnaddaf u tiddaħhal fil-kunnett siringa ġdida bil-labra. Imbagħad il-kunnett għandu jinqaleb ta' taħt fuq, u jiġi aċċertat li t-tarf tal-labra jkun taħt il-livell tal-likwidu. Imbagħad il-plaġer għandu jingibed lura biex jiġbed l-ammont tal-prodott mediċinali meħtieġ għad-doża adattata, u jiġi aċċertat li titneħha xi arja li tkun inqabdet għos-siringa. Is-siringa bil-labra għandha mbagħad titneħha mill-kunnett, u l-labra tintrema.
6. Labra ġdida għall-injezzjonijiet taħt il-ġilda (daqs ta' 25-gauge hu rakkomandat) għandha mbagħad titwaha b'mod sod mas-siringa. Il-labra m'għandhiex tkun *purged* qabel l-injezzjoni biex titnaqqas l-inċidenza ta' reazzjonijiet lokali fis-sit tal-injezzjoni.
7. Meta jkun meħtieġ iktar minn kunnett 1 il-passi kollha t'hawn fuq għall-preparazzjoni tas-suspensjoni għandhom jiġu ripetuti. Għal doži li jkunu jeħtieġu iktar minn 1 kunnett, id-doża għandha tinqasam b'mod ugwali eż., doża ta' 150 mg = 6 mL, 2 siringi bi 3 mL f'kull siringa. Minhabba ż-żamma ta' suspensjoni fil-kunnett u l-labra, jista' ma jkunx possibbli li tiġbed is-suspensjoni kollha mill-kunnett.
8. Il-kontenut tas-siringa tad-dożaġġ għandu jerġa' jsir f'suspensjoni mill-ġdid immedjatament qabel l-għoti. Is-siringa mimlija bis-suspensjoni rikostitwita għandha tithalla sa 30 minuta qabel l-għoti biex tilhaq temperatura ta' madwar 20°C-25°C. Jekk jgħaddu iktar minn 30 minuta, is-suspensjoni għandha tintrema kif suppost u doża ġdida tkun ippreparata. Biex tagħmel suspensjoni mill-ġdid, irrombla bis-saħħa s-siringa bejn il-kef ta' idej sakemm tikseb suspensjoni uniformi u mċajpra. Il-prodott għandu jintrema jekk ikun fih frak kbir jew agglomerati.

#### Hażna tal-prodott rikostitwit

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

#### Kalkulazzjoni ta' doża individwali

Id-doża totali skont l-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA) tista' tkun ikkalkulata kif ġej:

$$\text{Doża totali (mg)} = \text{Doża (mg/m}^2\text{)} \times \text{BSA (m}^2\text{)}$$

It-tabella li ġejja hi pprovduta biss bħala eżempju ta' kif tikkalkula doži individwali ta' azacitidine li huma bbażati fuq valur medju tal-BSA ta' 1.8 m<sup>2</sup>.

| <u>Doża mg/m<sup>2</sup></u><br><u>(% tad-doża</u><br><u>tal-bidu</u><br><u>rakkomandata)</u> | <u>Doża totali</u><br><u>bbażata</u><br><u>fuq il-valur BSA</u><br><u>ta' 1.8 m<sup>2</sup></u> | <u>Numru ta' kunjetti</u><br><u>meħtieġa</u> |                    | <u>Volum totali</u><br><u>tas-suspensjoni</u><br><u>rikostitwita</u><br><u>meħtieġa</u> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                               |                                                                                                 | kunjett ta' 100 mg                           | kunjett ta' 150 mg |                                                                                         |
| 75 mg/m <sup>2</sup> (100 %)                                                                  | 135 mg                                                                                          | 2 kunjetti                                   | kunjett 1          | 5.4 mL                                                                                  |
| 37.5 mg/m <sup>2</sup> (50 %)                                                                 | 67.5 mg                                                                                         | kunjett 1                                    | kunjett 1          | 2.7 mL                                                                                  |
| 25 mg/m <sup>2</sup> (33 %)                                                                   | 45 mg                                                                                           | kunjett 1                                    | kunjett 1          | 1.8 mL                                                                                  |

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Azacitidine Accord rikostitwit għandu jkun injettat taħt il-ġilda (dahħal il-labra f'angolu ta' 45-90°) billi tuża labra 25-*gauge* fil-parti ta' fuq tad-driegħ, koxxa jew addome.

Doži ta' iktar minn 4 mL għandhom ikunu injettati f'żewġ postijiet separati.

Ibdel il-postijiet fejn tingħata l-injezzjoni. Injezzjonijiet godda għandhom jingħataw mill-inqas 2.5 cm mill-post ta' qabel u qatt f'żoni fejn il-ġilda tkun ratba, imbenġla, ħamra, jew iebes.

#### Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

### **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center,  
Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona, Spanja

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

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

### **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 13 ta' Frar 2020  
Data tal-aħħar tiġdid: 19 ta' Dicembru 2024

### **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANNESS II**

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

## **A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott.

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.  
Ul. Lutomierska 50,  
95-200, Pabianice,  
Il-Polonja

Laboratori Fundació Dau  
C/ C, 12-14 Pol. Ind.  
Zona Franca, Barcelona, 08040,  
Spanja

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht,  
L-Olanda

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

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

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### **• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### **• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Il-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi mehtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Medicini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

### **ANNESS III**

#### **TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA****KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Azacitidine Accord 25 mg/mL trab għal suspensjoni għall-injezzjoni  
azacitidine

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

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

Kull kunjett fih 150 mg ta' azacitidine. Wara r-rikostituzzjoni, kull mL ta' suspensjoni jkun fih 25 mg azacitidine.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll mannitol.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab għal suspensjoni għall-injezzjoni.

100 mg

150 mg

Kunjett 1

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Jintuża darba biss. Ċaqlaq is-suspensjoni bis-saħħa qabel l-għoti.

Użu għal taħt il-ġilda.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Ċitotossiku

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center,  
Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona, Spanja

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

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż

|                                                               |
|---------------------------------------------------------------|
| <b>18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM</b> |
|---------------------------------------------------------------|

PC:

SN:

NN:

|                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN</b><br><b>TIKKETTA TAL-KUNJETT</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                               |
|---------------------------------------------------------------|
| <b>1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA</b> |
|---------------------------------------------------------------|

Azacitidine Accord 25 mg/mL trab għal suspensjoni għall-injezzjoni  
azacitidine  
Użu għal taħt il-ġilda (SC)

|                                          |
|------------------------------------------|
| <b>2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA</b> |
|------------------------------------------|

|                             |
|-----------------------------|
| <b>3. DATA TA' SKADENZA</b> |
|-----------------------------|

EXP

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. NUMRU TAL-LOTT</b> |
|--------------------------|

Lot

|                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|
| <b>5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI</b> |
|---------------------------------------------------------------------|

100 mg  
150 mg

|                  |
|------------------|
| <b>6. OHRAJN</b> |
|------------------|

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

## **Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent**

### **Azacitidine Accord 25 mg/mL trab għal suspensjoni għall-injezzjoni azacitidine**

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### **F'dan il-fuljett:**

1. X'inhum Azacitidine Accord u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Azacitidine Accord
3. Kif għandek tuża Azacitidine Accord
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Azacitidine Accord
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### **1. X'inhum Azacitidine Accord u għalxiex jintuża**

##### **X'inhum Azacitidine Accord**

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

##### **Għalxiex jintuża Azacitidine Accord**

Azacitidine Accord jintuża fl-adulti li ma jkunx jista' jkollhom trapjant b'ċelluli staminali biex jikkura:

- sindromi majelodisplastici (MDS) ta' riskju ogħla.
- lewkimja majelomonoċitika kronika (CMML).
- lewkimja majelojde akuta (AML).

Dan hu mard li jaffettwa l-mudullun u jista' jikkawża problemi fil-produzzjoni ta' ċelluli tad-demm normali.

##### **Kif jahdem Azacitidine Accord**

Azacitidine Accord jahdem billi jimpedixxi t-tkabbir ta' ċelluli tal-kanċer. Azacitidine jinkorpora ruħu fil-materjal ġenetiku ta' ċelluli (ribonucleic acid (RNA) u deoxyribonucleic acid (DNA)). Hu maħsub li jahdem billi jibdel il-mod ta' kif iċ-ċelluli jattivaw jew jiddiżattivaw il-ġeni u kif ukoll billi jinterferixxi fil-produzzjoni ta' RNA u DNA godda. Hu maħsub li dawn l-azzjonijiet jikkoreġu l-problemi fil-maturazzjoni u t-tkabbir ta' ċelluli tad-demm żgħar fil-mudullun li jistgħu jikkawżaw disturbi majelodisplastici, u li joqtlu ċelluli tal-kanċer fil-lewkimja.

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif Azacitidine Accord jahdem jew għaliex ingħatatlek riċetta għalih.

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

##### **Tużax Azacitidine Accord**

- jekk inti allergiku għal azacitidine jew xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk għandek kanċer avanzat tal-fwied.
- jekk qed tredda'.

### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tuża Azacitidine Accord

- jekk għandek tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits, ċelluli ħomor jew bojod tad-demm.
- jekk għandek mard tal-kliewi.
- jekk għandek mard tal-fwied.
- jekk qatt kellek kundizzjoni fil-qalb jew attack tal-qalb jew kwalunkwe storja medika ta' mard fil-pulmun

Azacitidine Accord jista' jikkawża reazzjoni immuni serja msejha 'sindromu ta' differenzjar' (ara sezzjoni 4).

### **Test tad-demm**

Ser isirulek testijiet tad-demm qabel ma tibda l-kura b'Azacitidine Accord u fil-bidu ta' kull perjodu ta' kura (imsejjah 'ċiklu'). Dan isir biex jiċċekkja li għandek biżżejjed ċelluli tad-demm u li l-fwied u l-kliewi qed jaħdmu kif suppost.

### **Tfal u adolexxenti**

Azacitidine Accord mhuwiex rakkomandat għall-użu fit-tfal jew fl-adolexxenti taħt it-18-il sena.

### **Mediċini oħra u Azacitidine Accord**

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

### **Tqala, treddigh u fertilità**

#### **Tqala**

M'għandekx tuża Azacitidine Accord matul it-tqala għax jista' jkun ta' ħsara għat-tarbija.

Jekk inti mara li tista' tinqabad tqila għandek tuża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni waqt li tiegħu Azacitidine Accord u għal 6 xhur wara t-twaqqif tal-kura b'Azacitidine Accord. Għid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk tinqabad tqila matul il-kura b'Azacitidine Accord.

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiegħu din il-mediċina.

#### **Treddigh**

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

#### **Fertilità**

L-irġiel m'għandhomx inisslu trabi meta jkunu qed jirċievu kura b'Azacitidine Accord. L-irġiel għandhom jużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni waqt li jiehdu Azacitidine Accord u għal 3 xhur wara t-twaqqif tal-kura b'Azacitidine Accord.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk tixtieq tikkonserva l-isperma tiegħek qabel tibda din il-kura.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Issuqx u thaddimx għodda jew makkinarju jekk ikollok effetti sekondarji, bħal gheja.

## **3. Kif għandek tuża Azacitidine Accord**

Qabel ma jagħtik Azacitidine Accord, it-tabib tiegħek ser jagħtik mediċina oħra biex ma jkollokx nawseja u rimettar fil-bidu ta' kull ċiklu tal-kura,.

- Id-doża rakkomandata hija 75 mg/m<sup>2</sup> ta' erja tas-superfiċje tal-ġisem. It-tabib tiegħek ser jiddeċiedi d-doża tiegħek ta' din il-medicina, skont il-kundizzjoni ġenerali, it-tul u l-piż tiegħek. It-tabib tiegħek ser jiċċekkja l-progress tiegħek u jista' jibdel id-doża tiegħek jekk ikun hemm bżonn.
- Azacitidine Accord jingħata kuljum għal ġimgha, segwit minn perjodu ta' serħan ta' 3 ġimghat. Dan iċ-“ċiklu tal-kura” ser jiġi ripetut kull 4 ġimghat. Normalment inti ser tirċievi mill-inqas 6 ċikli tal-kura.

Din il-medicina ser tingħatalek bħala injezzjoni taħt il-ġilda minn tabib jew infermiera. Tista' tingħatalek taħt il-ġilda fil-koxxa, żaqkek jew fin-naħa ta' fuq tad-driegħ.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

#### 4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

**Għid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk tinnotta kwalunkwe minn dawn l-effetti sekondarji li ġejjin:**

- **Nghas, roghda, suffejra, nefha addominali u titbengel faċilment.** Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' insuffiċjenza tal-fwied u jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja.
- **Nefha tar-riġlejn u tas-saqajn, uġiġh fid-dahar, tnaqqis fl-ammont ta' awrina, żieda fl-ghatx, rata mgħaġla tal-polz, sturdament u nawseja, rimettar jew tnaqqis fl-aptit u sensazzjonijiet ta' konfużjoni, nuqqas ta' kwiet jew gheja.** Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' insuffiċjenza tal-kliewi li jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja.
- **Deni.** Dan jista' jkun minhabba infezzjoni bħala riżultat li jkollok livelli baxxi ta' ċelluli bojod tad-dem, li jista' jkun ta' periklu għall-ħajja.
- **Uġiġh fis-sider jew qtugħ ta' nifs li jista' jkun akkompanjat minn deni.** Dan jista' jsehh minhabba infezzjoni fil-pulmun imsejha “pnewmonja”, u jista' jkun ta' periklu għall-ħajja.
- **Ħruġ ta' demm.** Bhal demm fl-ippurgar minhabba ħruġ ta' demm fl-istonku jew fl-imsaren, jew bhal ħruġ ta' demm ġo rasek. Dawn jistgħu jkunu sintomi li jkollok livelli baxxi ta' plejtlits fid-dem tiegħek
- **Diffikultà biex tiehu n-nifs, nefha fix-xufftejn, ħakk jew raxx.** Dan jista' jiġri minhabba reazzjoni allergika (sensittività eċċessiva).

Effetti sekondarji oħra jinkludu:

**Effetti sekondarji komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw iktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- Tnaqqis fl-ghadd ta' ċelluli ħomor tad-dem (anemija). Tista' tħossok għajjen/a u tkun musfar/a.
- Tnaqqis fl-ghadd ta' ċelluli bojod tad-dem. Dan jista' jkun akkompanjat minn deni. Ikun mistenni wkoll li jkollok infezzjonijiet.
- Ghadd baxx ta' plejtlits fid-dem (tromboċitopenja). Tkun iktar suxxettibbli għal ħruġ ta' demm u tbengil.
- Stitikezza dijarea, nawseja, rimettar.
- Pnewmonja.
- Uġiġh fis-sider, qtugħ ta' nifs.
- Gheja kbira.
- Reazzjoni fejn tkun ingħatat l-injezzjoni li tinkludi ħmura, uġiġh jew reazzjoni fil-ġilda.
- Nuqqas fl-aptit.
- Uġiġh fil-gogi.
- Tbengil.
- Raxx.
- Tikek ħomor jew vjola taħt il-ġilda.
- Uġiġh ta' żaq (uġiġh addominali).

- Hakk.
- Deni.
- Uġiġh fl-imnieher u fil-gerżuma.
- Sturdament.
- Uġiġh ta' ras.
- Ikollok problemi biex torqod (insomnja).
- Tinfaraġ (epistassi).
- Uġiġh fil-muskoli.
- Dgħufija (astenja).
- Telf ta' piż.
- Livelli baxxi ta' potassium fid-demmm tiegħek.

**Effetti sekondarji komuni** (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- Hruġ ta' demm ġo rasek.
- Infezzjoni tad-demmm ikkawżata mill-batterji (sepsis). Din tista' ssehh minhabba livelli baxxi ta' ċelluli bojod fid-demmm tiegħek.
- Insuffiċjenza tal-mudullun. Din tista' tikkawża livelli baxxi ta' ċelluli tad-demmm ħomor u bojod u plejtlits.
- Tip ta' anemija fejn iċ-ċelluli tad-demmm ħomor u bojod u l-plejtlits jonqsu.
- Infezzjoni fl-awrina tiegħek.
- Infezzjoni virali li tikkawża nfafet fil-ġilda (*herpes*).
- Hruġ ta' demm mill-ħanek, hruġ ta' demm fl-istonku jew fl-imsaren, hruġ ta' demm minn fejn tipporga minhabba l-murliti (emorraġija tal-murliti), hruġ ta' demm f'għajnejk, hruġ ta' demm taħt il-ġilda, jew ġol-ġilda (ematoma).
- Demm fl-awrina tiegħek.
- Ulċeri f'ħalqek jew f'ilsienek.
- Tibdil fil-ġilda tiegħek fis-sit tal-infezzjoni. Dan jinkludi nefħa, għoqda iebsa, tbengil, hruġ ta' demm ġol-ġilda tiegħek (ematoma), raxx, hakk u tibdil fil-kulur tal-ġilda.
- Ħmura fil-ġilda tiegħek.
- Infezzjoni fil-ġilda (cellulite).
- Infezzjoni fl-imnieher u l-gerżuma, jew uġiġh fil-gerżuma.
- Uġiġh fl-imnieher jew imnieher inxxi jew fis-sinus (sinusite).
- Pressjoni tad-demmm għolja jew baxxa (ipertensjoni jew ipotensjoni).
- Taqta' n-nifs meta tiċċaqlaq.
- Uġiġh fil-gerżuma u fil-laringi tiegħek.
- Indigestjoni.
- Letargija.
- Sensazzjoni ġenerali li ma tħossokx tajjeb.
- Ansjetà.
- Tħossok konfuż.
- Telf ta' xagħar.
- Insuffiċjenza tal-kliewi.
- Deidratazzjoni.
- Kisja bajda li tiksi l-ilsien, in-naħa ta' ġewwa tal-ħaddejn, u xi kultant fuq is-saqaf ta' ħalqek, il-ħanek u t-tunsilli (infezzjoni fungali orali).
- Ħass ħażin.
- Waqgħa fil-pressjoni tad-demmm meta tqum bilwieqfa (pressjoni baxxa ortostatika) li twassal għal sturdament meta tiċċaqlaq għal pożizzjoni bilwieqfa jew bilqiegħda.
- Irqad, ngħas (sonnolenza).
- Hruġ ta' demm minhabba linja tal-kateter.
- Marda li taffettwa l-imsaren li tista' tirriżulta f'deni, rimettar u wġiġh fl-istonku (divertikulite).
- Fluwidu madwar il-pulmun (effużjoni tal-plewra).
- Rogħda (tertir ta' bard).
- Spażmi fil-muskoli.
- Raxx bil-hakk imqabbeż 'il fuq fuq il-ġilda (urtikarja).
- Akkumulazzjoni ta' fluwidu madwar il-qalb (effużjoni perikardijaka).

**Effetti sekundarji mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)

- Reazzjoni allergika (sensittività eċċessiva).
- Rogħda.
- Insuffiċjenza tal-fwied.
- Irqajja' kbar imqabbżin 'il fuq u bl-uġiġħ fuq il-ġilda, ta' lewn l-ghanbaqar, u bid-deni.
- Ulċerazzjoni tal-ġilda bl-uġiġħ (pyoderma gangrenosum).
- Infjammazzjoni tal-kisja madwar il-qalb (perikardite).

**Effetti sekundarji rari** (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1,000 persuna)

- Sogħla xotta.
- Nefħa bla wġiġħ fit-truf tas-swaba' (clubbing).
- Sindromu tumour lysis - kumplikazzjonijiet metaboliċi li jistgħu jseħħu waqt il-kura tal-kanċer u xi kultant anki mingħajr il-kura. Dawn il-kumplikazzjonijiet huma kkawżati mill-prodotti taċ-ċelluli tal-kanċer li jkunu qed imutu, u jistgħu jinkludu dawn li ġejjin: tibdil fil-kimika tad-demem; livell għoli ta' potassium, phosphorus, uric acid, u livell baxx ta' calcium, li konsegwentement iwassal għal tibdil fil-funzjoni tal-kliwi, tat-taħbit tal-qalb, aċċessjonijiet, u xi kultant il-mewt.

**Mhux magħruf** (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)

- Infjezzjoni tas-saffi aktar fondi tal-ġilda, li tinfirex malajr, u tagħmel ħsara lill-ġilda u lit-tessut, u tista' tkun ta' theddida għall-ħajja (faxxite nekrotizzanti).
- Reazzjoni immuni serja (sindromu ta' differenzjar) li tista' tikkawża deni, sogħla, diffikultà biex tiehu n-nifs, raxx, tnaqqis fl-awrina, pressjoni tad-demem baxxa (ipotensjoni), nefħa tad-dirghajn jew ir-riġlejn u żieda malajr fil-piż.
- Infjammazzjoni tal-vini tad-demem fil-ġilda li tista' tirriżulta f'raxx (vaskulite tal-ġilda)

### **Rappurtar tal-effetti sekundarji**

Jekk ikollok xi effett sekundarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekundarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekundarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekundarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Azacitidine Accord**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-kunjett u fuq il-kaxxa tal-kartun. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

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

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

### *Meta tużah immedjatament*

Ġaladarba s-suspensjoni tkun ġiet ippreparata, din għandha tittiehed fi żmien 60 minuta.

### *Meta jintuża aktar tard*

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

Jekk is-soluzzjoni ta' Azacitidine Accord tiġi ppreparata billi tuża ilma għall-injezzjonijiet li jkun inhażen fi friġġ (2°C sa 8°C), is-suspensjoni għandha titpoġġa go friġġ (2°C sa 8°C) immedjatament wara li tiġi ppreparata, u tinzamm fil-friġġ għal massimu ta' 22 siegħa.

Is-suspensjoni għandha tithalla sa 30 minuta qabel tinghata biex tilhaq it-temperatura tal-kamra (20°C-25°C).

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

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra**

### **X'fih Azacitidine Accord**

- Is-sustanza attiva hi azacitidine. Kunjett wiehed fih 100 mg jew 150 mg azacitidine. Wara r-rikostituzzjoni b'4 mL jew 6 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet, is-suspensjoni rikostitwita jkun fiha 25 mg/mL azacitidine.
- Is-sustanza mhux attiva l-ohra hi mannitol (E421).

### **Kif jidher Azacitidine Accord u l-kontenut tal-pakkett**

Azacitidine Accord hu trab għal suspensjoni għall-injezzjoni abjad u hu fornut f'kunjett tal-ħgieġ li fih 100 mg jew 150 mg ta' azacitidine.

### **Daqsijiet tal-pakketti:**

kunjett 1 li jkun fih 100 mg Azacitidine.

kunjett 1 li jkun fih 150 mg Azacitidine.

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

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

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center,

Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,

08039 Barcelona, Spanja

#### Manifattur

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.

ul. Lutomska 50,

95-200 Pabianice

II-Polonja

#### Jew

Laboratori Fundació Dau

C/ C, 12-14 Pol. Ind.

Zona Franca, Barcelona, 08040,

Spanja

#### Jew

Accord Healthcare B.V.,

Winthontlaan 200,

3526 KV Utrecht,

L-Olanda

#### Jew

Accord Healthcare Single Member S.A.

64th Km National Road Athens,

Lamia, Schimatari, 32009,

## il-Greċja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica Pharmaceutical S.A.

Tel: +30 210 7488 821

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}.**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kuri.

## It-tagħrif li jmiss qed jinghata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

### Rakkomandazzjonijiet għal immanigġjar sigur

Azacitidine Accord hu prodott mediċinali ċitotossiku u, bħal fil-każ ta' prodotti oħra potenzjalment tossiċi, għandha tintuża l-kawtela meta timmanigġja u tipprepara suspensjonijiet ta' azacitidine. Il-proċeduri għall-immanigġjar u rimi kif suppost ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer għandhom jiġu segwiti.

Jekk azacitidine rikostitwit imiss mal-ġilda, aħsel immedjament u bir-reqqa bis-sapun u bl-ilma. Jekk imiss mal-membrani mukużi, laħlah bir-reqqa bl-ilma.

### Inkompatibilitajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hlief daww imsemmija hawn taht (ara "Proċedura tar-Rikostituzzjoni").

### Proċedura tar-rikostituzzjoni

Azacitidine Accord għandu jiġi rikostitwit b'ilma għall-injezzjonijiet. Iż-żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali rikostitwit jista' jiġi estiż billi jiġi rikostitwit b'ilma għall-injezzjonijiet li jkun tpoġġa fi friġġ (2°C sa 8°C). Dettalji dwar il-ħażna tal-prodott rikostitwit qed jinghataw hawn taht.

1. L-oġġetti li ġejjin għandhom jitlestew:  
Kunnett(i) ta' azacitidine; kunnett(i) ta' ilma għall-injezzjonijiet; ingwanti kirurġiċi mhux sterili; biċċiet tat-tajjar bl-alkohol; siringa(i) għall-injezzjoni ta' 5 mL bil-labra (labar).
2. Il-volum xieraq ta' ilma għall-injezzjonijiet għandu jingibed gos-siringa, filwaqt li taċċerta ruħek li tneħhi xi arja li tkun inqabdet gos-siringa.

| Kunnett li fih | Volum ta' ilma għall-injezzjonijiet | Konċentrazzjoni finali |
|----------------|-------------------------------------|------------------------|
| 100 mg         | 4 ml                                | 25 mg/ml               |
| 150 mg         | 6 ml                                | 25 mg/ml               |

3. Il-labra tas-siringa li jkun fiha ta' ilma għall-injezzjonijiet għandha tiddaħhal minn gol-għatu tal-lastku tal-kunnett ta' azacitidine segwita mill-injezzjoni tal-ilma għall-injezzjonijiet gol-kunnett.
4. Wara li jitneħhew is-siringa u l-labra, il-kunnett għandu jiċċaqtaq bis-saħħa sakemm tinkiseb suspensjoni uniformi u mċajpra. Wara r-rikostituzzjoni kull millilitru ta' suspensjoni ser ikun fih 25 mg ta' azacitidine (100 mg/4 mL jew 150 mg/6 mL). Il-prodott rikostitwit hu suspensjoni omoġenja u mċajpra, mingħajr agglomerati. Il-prodott għandu jintrema jekk ikun fih frak kbir jew agglomerati. Tiffiltrax is-suspensjoni wara r-rikostituzzjoni għax dan jista' jneħhi s-sustanza attiva. Wieħed għandu jikkunsidra li hemm filtri f'xi adaptors, spikes u sistemi magħluqin; għalhekk sistemi bħal dawn m'għandhomx jintużaw għall-ġoti tal-prodott mediċinali wara r-rikostituzzjoni.
5. It-tapp tal-lastku għandu jitnaddaf u tiddaħhal fil-kunnett siringa ġdida bil-labra. Imbagħad il-kunnett għandu jinqaleb ta' taht fuq, u jiġi aċċertat li t-tarf tal-labra jkun taht il-livell tal-likwidu. Imbagħad il-plaġer għandu jingibed lura biex jiġbed l-ammont tal-prodott mediċinali meħtieġ għad-doża adattata, u jiġi aċċertat li titneħha xi arja li tkun inqabdet gos-siringa. Is-siringa bil-labra għandha mbagħad titneħha mill-kunnett, u l-labra tintrema.
6. Labra ġdida għall-injezzjonijiet taht il-ġilda (daqs ta' 25-gauge hu rakkomandat) għandha mbagħad titwahhal b'mod sod mas-siringa. Il-labra m'għandhiex tkun purged qabel l-injezzjoni biex titnaqqas l-inċidenza ta' reazzjonijiet lokali fis-sit tal-injezzjoni.
7. Meta jkun meħtieġ iktar minn kunnett 1 il-passi kollha t'hawn fuq għall-preparazzjoni tas-suspensjoni għandhom jiġu ripetuti. Għal doži li jkunu jeħtieġu iktar minn kunnett 1, id-doża għandha tinqasam b'mod uguali eż., doża ta' 150 mg = 6 mL, 2 siringi bi 3 mL f'kull siringa. Minhabba ż-żamma ta' suspensjoni fil-kunnett u l-labra, jista' ma jkunx possibbli li tiġbed is-suspensjoni kollha mill-kunnett.

8. Il-kontenut tas-siringa tad-dożaġġ għandu jerga' jsir f'suspensjoni mill-ġdid immedjament qabel l-ġhoti. It-temperatura tas-suspensjoni fil-hin tal-injezzjoni għandha tkun ta' madwar 20°C-25°C. Biex tagħmel suspensjoni mill-ġdid, irrombla bis-sahha s-siringa bejn il-kefef ta' idejk sakemm tikseb suspensjoni uniformi u mċajpra. Il-prodott għandu jintrema jekk ikun fih frak kbir jew agglomerati.

#### Hażna tal-prodott rikostitwit

##### Għal użu immedjat

Is-suspensjoni ta' Azacitidine Accord tista' tkun ippreparata immedjament qabel l-użu u s-suspensjoni rikostitwita għandha tingħata fi żmien 60 minuta. Jekk jgħaddu iktar minn 60 minuta, is-suspensjoni rikostitwita għandha tintrema kif suppost u doża ġdida tkun ippreparata.

##### Biex jintuża aktar tard

Meta tirrikostitwixxi billi tuża ilma għall-injezzjonijiet li ma jkunx tpoġġa fi friġġ, is-suspensjoni rikostitwita għandha titpoġġa go friġġ (2°C sa 8°C) immedjament wara r-rikostituzzjoni, u tinżamm fil-friġġ għal massimu ta' 8 sigħat. Jekk il-hin fil-friġġ ikun ta' iktar minn 8 sigħat, is-suspensjoni għandha tintrema kif suppost u doża ġdida tkun ippreparata.

Meta tirrikostitwixxi billi tuża ilma għall-injezzjonijiet li jkun tpoġġa fi friġġ (2°C sa 8°C), is-suspensjoni rikostitwita għandha titpoġġa go friġġ (2°C sa 8°C) immedjament wara r-rikostituzzjoni, u tinżamm fil-friġġ għal massimu ta' 22 siegħa. Jekk il-hin fil-friġġ ikun ta' iktar minn 22 siegħa, is-suspensjoni għandha tintrema kif suppost u doża ġdida tkun ippreparata.

Is-siringa mimlija bis-suspensjoni rikostitwita għandha tithalla sa 30 minuta qabel l-ġhoti biex tilhaq temperatura ta' madwar 20°C-25°C. Jekk jgħaddu iktar minn 30 minuta, is-suspensjoni għandha tintrema kif suppost u doża ġdida tkun ippreparata.

#### Kalkulazzjoni ta' doża individwali

Id-doża totali skont l-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA) tista' tkun ikkalkulata kif ġej:

$$\text{Doża totali (mg)} = \text{Doża (mg/m}^2\text{)} \times \text{BSA (m}^2\text{)}$$

It-tabella li ġejja hi pprovduta biss bħala eżempju ta' kif tikkalkula doži individwali ta' azacitidine li huma bbażati fuq valur medju tal-BSA ta' 1.8 m<sup>2</sup>.

| <u>Doża mg/m<sup>2</sup></u><br><u>(% tad-doża</u><br><u>tal-bidu</u><br><u>rakkomandata)</u> | <u>Doża totali</u><br><u>bbażata fuq</u><br><u>il-valur BSA</u><br><u>ta' 1.8 m<sup>2</sup></u> | <u>Numru ta' kunjetti meħtieġa</u> |                    | <u>Volum totali</u><br><u>tas-suspensjoni</u><br><u>rikostitwita</u><br><u>meħtieġa</u> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                               |                                                                                                 | kunjett ta' 100 mg                 | kunjett ta' 150 mg |                                                                                         |
| 75 mg/m <sup>2</sup> (100%)                                                                   | 135 mg                                                                                          | 2 kunjetti                         | kunjett 1          | 5.4 mL                                                                                  |
| 37.5 mg/m <sup>2</sup> (50%)                                                                  | 67.5 mg                                                                                         | kunjett 1                          | kunjett 1          | 2.7 mL                                                                                  |
| 25 mg/m <sup>2</sup> (33%)                                                                    | 45 mg                                                                                           | kunjett 1                          | kunjett 1          | 1.8 mL                                                                                  |

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Tiffiltrax is-suspensjoni wara r-rikostituzzjoni.

Azacitidine Accord rikostitwit għandu jkun injettat taħt il-ġilda (dahħal il-labra f'angolu ta' 45-90°) billi tuża labra 25-gauge fil-parti ta' fuq tad-driegħ, koxxa jew addome.

Doži ta' iktar minn 4 mL għandhom ikunu injettati f'żewġ postijiet separati.

Ibdel il-postijiet fejn tingħata l-injezzjoni. Injezzjonijiet godda għandhom jingħataw mill-inqas 2.5 cm mill-post ta' qabel u qatt f'żoni fejn il-ġilda tkun ratba, imbengla, hamra, jew iebsa.

Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.