

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett ta' trab fih 100 mg azacitidine.

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal suspensjoni għall-injezzjoni (trab għall-injezzjoni).

Trab lajofilizzat abjad.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Azacitidine Mylan huwa indikat għall-kura ta' pazjenti adulti li mhumiex eliġibbli għal trapijant 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 Mylan 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/m² ta' erja tas-superfiċje 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 Mylan m'għandux jintuża minflok azacitidine orali. Minhabba differenzi fl-esponiment, id-doża u r-rakkomandazzjonijiet tal-iskeda għal azacitidine orali huma differenti minn dawk għal azacitidine injettabbli. Huwa rakkomandat li l-professionisti tal-kura tas-saħħa jivverifikaw l-isem tal-prodott mediċinali, id-doża u mnejn jingħata.

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 jitwettagħ 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 Mylan, 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 meħtieġ. 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.

Għadd tan-nadir f'Ċiklu		Doża fiċ-ċiklu li jmiss, jekk l-irkuprar* ma jintlaħaqx fi żmien 14-il jum (%)
ANC ($\times 10^9/L$)	Platelets ($\times 10^9/L$)	
≤ 1.0	≤ 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 Mylan, 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 Mylan 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 meħtieġ. 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 tiġi 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* ≤ 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 taċ-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 Mylan 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% fiċ-ċiklu ta' wara. Jekk isehhu 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), iċ-ċiklu li jmiss għandu jiġi ttardjat sakemm il-valuri jerġghu lura għan-normal jew il-linja bażi u d-doża għandha titnaqqas b'50% fiċ-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 Mylan hu kontraindikata f'pazjenti b'tumuri epatiċi malinni avvanzati (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Azacitidine Mylan fit-tfal minn età 0 sa 17-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. *Data* disponibbli 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 Mylan rikostitwit għandu jkun injettat taht il-ġilda fin-naħa ta' fuq tad-driegħ, koxxa jew addome.

Il-postijiet fejn tingħata l-injezzjoni għandhom jinbidlu. Injezzjonijiet ġodda għandhom jingħataw mill-inqas 2.5 cm mill-post ta' qabel u qatt f'żoni fejn il-ġilda tkun ratba, imbengla, hamra, 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, newtopenija u tromboċitopenija, speċjalment matul l-ewwel 2 ċikli (ara sezzjoni 4.8). L-għadd komplet taċ-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-ghoti tad-doża rakkomandata għall-ewwel ċiklu, id-doża għal ċikli sussegwenti għandha titnaqqas jew l-ghoti tagħha jiġi ttardjat skont l-għadd tan-nadir u r-rispons ematoloġiku (ara sezzjoni 4.2). Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jirrapportaw immedjatament episodji ta' deni. Il-pazjenti u t-tobba huma avżati wkoll biex ikunu viġilanti għal sinjali u sintomi ta' ħruġ 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 ġarrbu 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 irrappurtati f'pazjenti kkurati b'azacitidine mogħti ġol-vina flimkien ma' sustanzi kemoterapewtiċi oħra. Flimkien ma' dan, l-aċidożi tubulari renali, definita b'ħala 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 immedjatament.

Għalkemm ma ġew innutati l-ebda differenzi klinikament rilevanti fil-frekwenza ta' avvenimenti avversi bejn individwi b'funzjoni renali normali meta mqabbla ma' daww 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 ta' 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' reġistrazzjoni 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 wera 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 tumour lysis

Il-pazjenti li huma f'riskju tas-sindromu tumour lysis huma daww b' tumur kbir jew estensiv qabel il-kura.

Dawn il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib u għandhom jittieħdu prekawzjonijiet xierqa.

Sindromu ta' differenzjar

Ġew irrappurtati każijiet ta' sindromu ta' differenzjar (magħruf ukoll b'ħala 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, żieda f'daqqa fil-piż, effużjonijiet mill-plewra, effużjonijiet mill-perikardju, ipotensjoni u disfunzjoni tal-kliewi (ara sezzjoni 4.8). Għandu jitqies trattament b' dożi

għolja ta' kortikosteroidi minn ġol-vini u monitoraġġ emodinamiku malli jibdwew sintomi jew sinjali li jissuġġerixxu sindromu ta' differenzjar. Għandu jitqies it-twaqqif temporanju ta' azacitidine injettat sakemm ikun hemm fejqan tas-sintomi u jekk jerga' jitkompla, hija rrakkomandata l-kawtela.

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

Ibbażat fuq dejta *in vitro*, ma jidhirx li l-metabolizmu 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 joħorġu tqal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt u għal mill-inqas 6 xhur wara t-trattament. L-irġiel għandhom jingħataw parir biex ma jkollhomx tfal waqt li jkunu qed jirċievu l-kura u li għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva matul u għal mill-inqas 3 xhur wara l-kura.

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 terda', 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-hila biex issuq u thaddem magni

Azacitidine għandu effett żgħir jew effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. L-gheja giet irrappurtata bl-użu ta' azacitidine. Għalhekk, il-kawtela hi rrakkomandata meta wiehed isuq jew ihaddem 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-ġhoti ta' azacitidine seħhew f'97% tal-pazjenti.

L-iktar reazzjonijiet avversi serji komuni osservati mill-istudju ta' importanza kbira (AZA PH GL 2003 CL 001) kienu jinkludu newtropenija bid-deni (8.0%) u anemija (2.3%), li kienu rrapportati wkoll fl-istudji ta' appoġġ (CALGB 9221 u CALGB 8921). Reazzjonijiet avversi serji oħrajn minn dawn it-3 studji kienu jinkludu infezzjonijiet bħal sepsis newtropenika (0.8%) u pnemonja (2.5%) (xi

whud b'rizultat fatali), tromboċitopenja (3.5%), reazzjonijiet ta' sensittività 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 tromboċitopenja, 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 taht fiha reazzjonijiet assoċjati mal-kura b'azacitidine miksuba minn studji kliniċi ewlenin f'pazjenti b'MDS u AML u sorveljanza ta' wara t-tqeghid 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-serjeta tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel. Ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati fit-tabella t'hawn taht 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-tqeghid fis-suq)

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Mhux Maghruf
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	pnewmonja* (tinkludi pnewmonja batterjali, virali u fungali), nażofaringite	sepsis* (tinkludi sepsis batterjali, virali u fungali), sepsis newtrogenika*, infezzjoni fl-apparat respiratorju (tinkludi infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq u bronkite), infezzjoni fl-apparat tal-awrina, ċellulite, divertikulite, infezzjoni fungali orali, sinusite, faringite, rinite, <i>herpes simplex</i> , infezzjoni tal-gilda			faxxite nekrotizzanti*
Neoplażmi beninni, malinni u mhux speċifikati (inkluz ċesti u polipi)					sindromu ta' differenzjar*, ^a
Disturbi tad-dem u tas-sistema limfatika	newtrogenija bid-deni*, newtrogenija, lewkopenja, tromboċitopenja, anemija	panċitopenja*, insuffiċjenza tal-mudullun			
Disturbi fis-sistema immuni			reazzjonijiet minhabba sensittività eċċessiva		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	anoreksja, nuqqas ta' aptit, ipokalemja	deidratazzjoni		sindromu tumour lysis	

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Mhux Maghruf
Disturbi psikjatriċi	nuqqas ta' rqa	stat ta' konfużjoni, ansjetà			
Disturbi fis-sistema nervuża	sturdament, uġiġh ta' ras	emorraġija intrakranjali*, sinkope, ngħas, 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			
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	qtuġh ta' nifs, epistassi	effużjoni plewrali, qtuġh ta' nifs minħabba l-istrapazz, uġiġh faringolarinġeali		mard interstizjali tal-pulmun	
Disturbi gastro-intestinali	dijarea, rimettar, stitikezza, nawseja, uġiġh addominali (jinkludi wġiġh 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			
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			insuffiċjenza tal-fwied*, koma epatika progressiva		
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	tbengiġ, ħakk (jinkludi ħakk ġeneralizzat), raxx, ekimozi	purpura, alopeċja, urtikarja, eritema, raxx makulari	dermatosi newtrofilika akuta bid-deni, pyoderma gangrenosum		vaskulite tal-ġilda

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Mhux Maghruf
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	artralġja, uġiġħ fl-muskolu-skelettrali (jinkludi wġiġħ fid-dahar, fl-ghadam u fl-estrematajiet)	Spažmi fil-muskoli, majalġja			
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		insuffiċjenza tal-kliewi*, ematurja, livell għoli ta' krejatinina fis-serum	aċidożi tubulari tal-kliewi		
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	deni*, għeja kbira, astenja uġiġħ fis-sider, eritema fis-sit tal-injezzjoni, uġiġħ fis-sit tal-injezzjoni, reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni (mhux speċifikata)	tbengil, ematoma, ebusija, raxx, ħakk, infjammazzjoni, tibdil fil-kulur, formazzjoni ta' għoqod u emorragija (fis-sit tal-injezzjoni), telqa, tertir ta' bard, emorragija fis-sit tal-kateter		nekrozi fis-sit tal-injezzjoni (fis-sit tal-injezzjoni)	
Investigazzjonijiet	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 rrappurtati ($\geq 10\%$) 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 mmaniġġjati bil-monitoraġġ ta' rutina tal-ghadd komplet taċ-ċelluli tad-demem 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 rrappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu azacitidine, x'uhud b'riżultat fatali. L-infezzjonijiet jistgħu jiġu mmaniġġjati 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' jsehh 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 sehhew 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 mmaniġġjar 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 faxxite nekrotizzanti li f'każijiet rari jwasslu għall-mewt, ġew irrappurtati b'azacitidine fi sfond ta' wara t-tqeghid fis-suq. Għal immaniġġjar kliniku ta' reazzjonijiet avversi infettivi, ara sezzjoni 4.8 Infezzjonijiet.

Reazzjonijiet avversi gastro-intestinali

Ir-reazzjonijiet avversi gastro-intestinali li kienu rappurtati 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'mediċini kontra n-nawseja u rimettar; mediċini kontra d-dijarea, u lassattivi u/jew mediċini li jrattbu 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 rappurtati f'pazjenti kkurati b'azacitidine (ara sezzjoni 4.4).

Reazzjonijiet avversi fil-fwied

Pazjenti b'ammont estensiv ta' tumor minħabba mard metastatiku kienu rappurtati 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 kien jippermetti r-registrazzjoni ta' pazjenti bi storja medika magħrufa ta' mard kardjovaskulari jew pulmonari wriet zieda fl-avvenimenti kardijaċi f'pazjenti b'AML li tkun għadha kif ġiet iddijanostikata, ikkurati b'azacitidine (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni anzjana

Hemm informazzjoni limitata disponibbli dwar is-sigurtà b'azacitidine f'pazjenti li għandhom ≥ 85 sena (b'14-il [5.9%] pazjent li kellhom ≥ 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 rappurtati b'mod komuni fil-popolazzjoni pedjatrika globali kienu deni, avvenimenti ematoloġiċi inkluż anemija, tromboċitopenija u newtropenija bid-deni, u avvenimenti gastrointestinali inkluż stitikezza u rimettar.

Tliet individwi esperjenzaw avveniment li sehh bit-trattament u li wassal għat-twaqqif tal-medicina (deni, progressjoni tal-marda u wġiġ 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 rrappurtati b'mod komuni kienu newtrogenija, dardir, lewkopenija, tromboċitopenija, dijarea u žieda 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 ġodda 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 rrappurtati 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-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Każ wieħed ta' doża eċċessiva b'azacitidine kien rrappurtat matul l-istudji kliniċi. Pazjent wieħed kellu d-dijarea, nawseja, u rimettar wara li rċieva doża waħda ġol-vina ta' madwar 290 mg/m², kważi 4 darbiet tad-doża tal-bidu rakkomandata.

Fil-każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jkun mmonitorjat b'għadd adattat taċ-ċelluli tad-demmu 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.

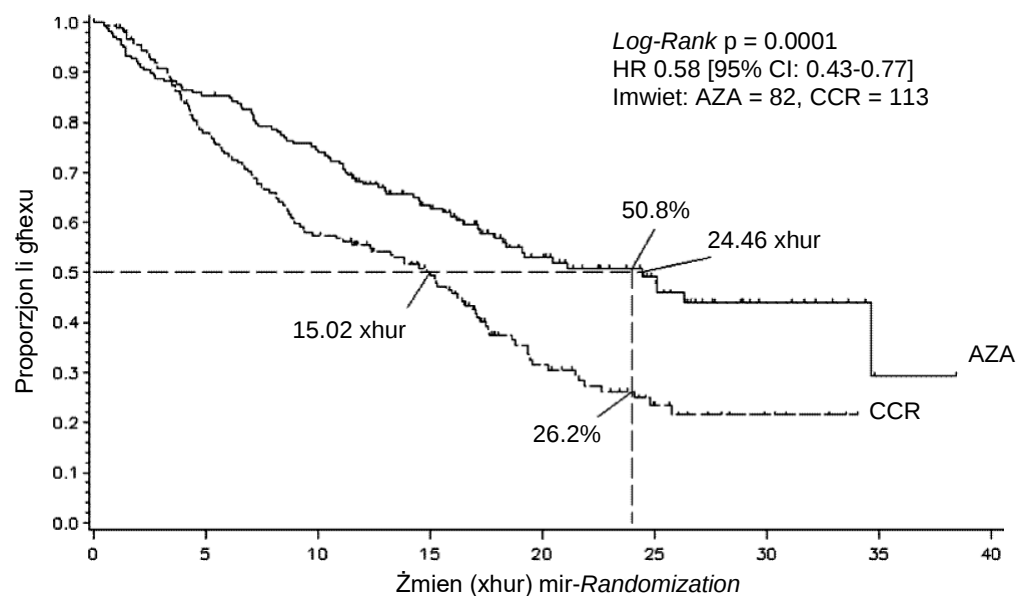
Il-*hypomethylation* tad-DNA ta' ġeni li kienu *methylated* b'mod anormali, involuti fir-regolazzjoni taċ-ċiklu taċ-ċelluli normali, fid-differenzazzjoni u fil-passaġġi tal-mewt, tista' tirriżulta fl-espressjoni mill-ġdid tal-ġeni u fir-restorazzjoni tal-funzjonijiet li jrażżnu l-kanċer liċ-ċelluli tal-kanċer. 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 majelomonoċitika 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 waħidha (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-inklużjoni, 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 aħħari primarju tal-istudju kienet is-sopravivenza globali. Azacitidine ngħata taħt il-ġilda f'doża ta' 75 mg/m² 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).



f'riskju

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

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 waħidha, 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-eż, żieda fil-medjan tas-sopravivenza totali kienet osservata għall-gruppi kollha (<65 sena, ≥65 sena u ≥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-htieġa ta' trasfużjonijiet ta' ċelluli tad-demem 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-għadd periferali taċ-ċelluli tad-demem 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 ematoloġiku (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 bażi, il-perċentwali ta' pazjenti b'rispons ċitogeniku maġġuri kien simili fil-gruppi kkurati b'azacitidine u b'CCR kombinat. Ir-rispons ċitogeniku minuri kien oġġla 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).

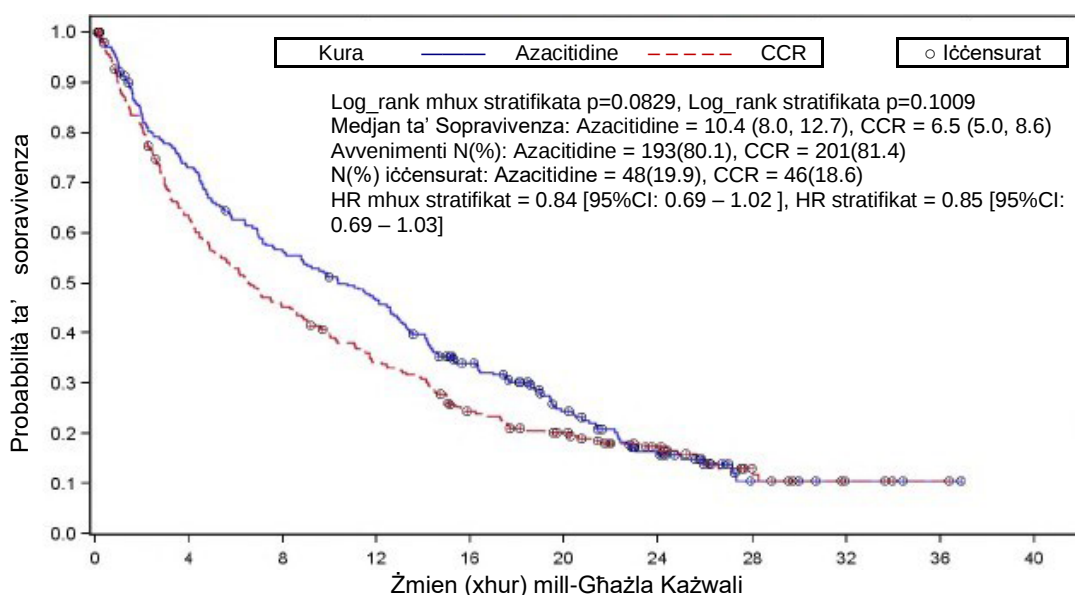
L-effikaċja u s-sigurtà ta' azacitidine ġew studjati fi studju ta' Fażi 3, internazzjonali, multiċentriku, ikkontrollat, open-label, ta' grupp parallel, li twestaq f'pazjenti li kellhom 65 sena jew aktar, b'AML ma għadhom kif ġew dijanjostikati de novo jew AML ddijanjostikata għall-ewwel de novo jew sekondarja bi >30% *blasts* tal-mudullun skont il-klassifikazzjoni tal-WHO, li ma kinux eliġibbli 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 rċievew l-kors magħżul minn qabel jekk ma kinux intgħażlu b'mod każwali għal azacitidine. Bħala parti mill-kriterji ta' inkluzjoni, il-pazjenti kienu mehtieġa li jkollhom stat ta' prestazzjoni ECOG ta' 0–2 u anormalitajiet ċitogenetiċi intermedji jew ta' riskju baxx. Il-punt aħħari primarju tal-istudju kienet is-sopravivenza globali.

Azacitidine ngħata f'doża SC ta' 75 mg/m²/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 bażi 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 bażi, 60.7% ġew ikklassifikati bħala AML mhux speċifikata mod ieħor, 32.4% b'AML b'tibdil relatat ma' majelodisplasija, 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.



Numru friskju

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

Il-mudell ta' Cox PH aġġustat għal fatturi pronjostiċi fil-linja bażi speċifikati minn qabel, iddefinixxew HR għal azacitidine kontra CCR ta' 0.80 (95% CI = 0.66, 0.99; p=0.0355).

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 speċifikati minn qabel (età [<75 sena u ≥ 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 ematologiċi 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-ħtieġa 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-istudju shiħ. 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 avanzata li tkun għadha kemm ġiet iddijanjustikata. L-oġettiv primarju tal-istudju kliniku kien li jiġi evalwat l-effett ta' azacitidine fuq ir-rata ta' rispons f'Ċiklu 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/m², kuljum f'Jiem 1 sa 7 ta' ċiklu ta' 28 jum għal minimu ta' 3 ċikli u massimu ta' 6 ċikli.

Ir-registrazzjoni fil-fergħa tal-istudju ta' MDS twaqqfet wara li kienu ddaħlu 10 pazjenti b'MDS minhabba nuqqas ta' effikaċja: ma ġew irregistrati l-ebda rispons 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 jeħtieġu 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 tinsilet 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/m², 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 taht il-ġilda ta' doża waħda ta' 75 mg/m², azacitidine kien assorbit b'mod mgħaġġel b'konċentrazzjonijiet massimi ta' azacitidine fil-plażma ta' 750 ±403 ng/mL li sehhew wara 0.5 siegħa wara d-dożaġġ (l-ewwel darba li ttiehed kampjun). Il-bijodisponibilità assoluta ta' azacitidine wara l-ġhoti taht il-ġilda meta mqabbla mal-ġhoti ġol-vina (doži waħidhom ta' 75 mg/m²) kienet ta' madwar 89% ibbażata fuq l-erja taht il-kurva (AUC).

L-erja taht il-kurva u l-konċentrazzjoni massima fil-plażma (C_{max}) tal-ġhoti taht il-ġilda ta' azacitidine kienu bejn wiehed u iehor proporzjonali fil-medda ta' doża ta' 25 sa 100 mg/m².

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

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).

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-metaboliżmu ta' azacitidine ma kienx medjat minn isoenzimi ta' ċitokrom P450. Studju *in vitro* ta' azacitidine b'epatociti umani kulturati jindika li f'konċentrazzjonijiet ta' 1.0 µM sa 100 µM (i.e. sa madwar 30 darba oġġla minn konċentrazzjonijiet 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 µM ma pproduċix inibizzjoni. Għalhekk, l-induzzjoni jew l-inibizzjoni tal-enzima CYP b'azacitidine f'konċentrazzjonijiet fil-plażma li jintlaħqu klinikamentat mhijiex mistennja.

Eliminazzjoni

Azacitidine jitneħħha malajr mill-plażma b'*half-life* medja tal-eliminazzjoni (t_{1/2}) wara l-ġhoti taht il-ġilda ta' 41 ±8 minuti. L-ebda akkumulazzjoni ma ssehh wara l-ġhoti taht il-ġilda ta' 75 mg/m² 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 taħt il-ġilda ta' ^{14}C -azacitidine, 85 u 50% tar-radjuattività mogħtija kienet irkuprata fl-awrina rispettivament, filwaqt li <1% kienet irkuprata fl-ippurġar.

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^2 , azacitidine malajr laħaq is- C_{max} fi żmien 0.083 sigħat fiż-żewġ popolazzjonijiet ta' MDS u JMML. Il-medja ġeometrika tas- C_{max} kienet $1,797.5$ u $1,066.3 \text{ ng/mL}$, u l- $\text{AUC}_{0-\infty}$ tal-medja ġeometrika kienet 606.9 u $240.2 \text{ ng siegħa/mL}$, 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 oġġla f'individwi b'MDS; madankollu, kienet innutata varjabbiltà moderata sa għolja bejn il-pazjenti kemm għal AUC u għas- C_{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 nġhataw 75 mg/m^2 azacitidine ġol-vina fi Studju AZA-2002-BA-002. Il-medja tas- C_{max} u tal- AUC_{0-t} ta' azacitidine kienu simili bejn il-pazjenti adulti u l-pazjenti pedjatriċi wara għoti ġol-vina ($2,750 \text{ ng/mL}$ kontra $2,841 \text{ ng/mL}$ u $1025 \text{ ng siegħa/mL}$ kontra $882.1 \text{ ng siegħa/mL}$, rispettivament).

Fl-Istudju AZA-AML-004, l-analiżi tal-farmakokinetika kienet iddeterminata għal 6 mis-7 pazjenti pedjatriċi, li kellhom tal-inqas konċentrazzjoni 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^2 , il-medji ġeometriċi tas- C_{max} u tal- $\text{AUC}_{0-\text{tau}}$ f'Ċiklu 1 Jum 7 kienu $1,557 \text{ ng/mL}$ u $899.6 \text{ ng siegħa/mL}$, rispettivament, b'varjabbiltà osservata għolja bejn l-individwi ($\text{CV\%}$ ta' 201.6% u 87.8% , rispettivament). Azacitidine laħaq is- C_{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 wahda jew għotjiet multipli taħt il-ġilda. Wara l-ghoti taħt il-ġilda ta' doża wahda ta' 75 mg/m^2 , il-valuri medji tal-esponiment (AUC u C_{max}) 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 jitneħħew primarjament mill-kliwi.

Pharmakoġenomika

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 jinduċi 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-peritoneu 3 darbiet fil-ġimgħa għal 52 ġimgħa. 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-peritoneu għal 50 ġimgħa. Studju dwar it-tumoroġeneċità 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-peritoneu ta' azacitidine matul l-organogeneżi. Anormalitajiet tal-iżvilupp fil-moħħ kienu osservati fil-ġrieden li ngħataw azacitidine waqt jew qabel l-gheluq 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-organogeneżi. Anormalitajiet fetali matul l-organogeneżi 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-ghoti 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-ghadd tal-isperma, tnaqqis fir-rati tat-tqala, żieda f'embriji anormali u żieda fit-telf ta' embriji fi ġrieden nisa mgħammra (ara sezzjoni 4.6).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol (E421)

6.2 Inkompattibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hlief daww 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 Mylan 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 ambjenti għal 1 siegħa u f'temperatura ta' minn 2°C sa 8°C għal 8 siegħat.

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 Mylan 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

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

Għall-kundizzjonijiet 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

Kunnett tal-ħġieġ ta' tip I, ċar, bla kulur issiġillat b'tapp *halo* griż tal-butyl tal-lastku u sigill tal-aluminju, li jkun fih 100 mg ta' azacitidine.

Daqs tal-pakkett: Kunnett 1 u 7 kunjetti.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Rakkomandazzjonijiet għal immaniġġjar sigur

Azacitidine Mylan 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 Mylan 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, kunjett(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. 4 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet għandhom jingibdu ġos-siringa, filwaqt li taċċerta ruhek li tneħhi xi arja li tkun inqabdet ġos-siringa.
3. Il-labra tas-siringa li jkun fiha l-4 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet għandha tiddaħhal minn ġol-ġhatu tal-lastku tal-kunnett ta' azacitidine segwita mill-injezzjoni tal-ilma għall-injezzjonijiet ġol-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). Il-prodott rikostitwit hu suspensjoni omogena u mċajpra, mingħajr agglomerati. Il-prodott għandu jintrema jekk ikun fih frak kbir jew agglomerati. Tiffiltrax is-suspensjoni wara r-rikostituzzjoni għax dan jista' jista' jneħhi s-sustanza attiva. Wiehed għandu jikkunsidra li hemm filtri f'xi adaptors, spikes u sistemi magħluqin, għalhekk sistemi bħal dawn m'għandhomx jintużaw għall-ġhoti 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-planger għandu jingibed lura biex jiġbed l-ammont tal-prodott mediċinali meħtieġ

- għad-doża adattata, u jiġi aċċertat li titneħħa xi arja li tkun inqasdet għos-siringa. Is-siringa bil-labra għandha mbagħad titneħħa mill-kunjett, u l-labra tintrema.
- Labra għdida għall-injezzjonijiet taħt 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.
 - Meta jkun meħtieġ iktar minn kunjett 1 il-passi kollha t'hawn fuq għall-preparazzjoni tas-suspensjoni għandhom jiġu ripetuti. Għal doži li jkunu jeħtieġu iktar minn kunjett 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-kunjett u l-labra, jista' ma jkunx possibbli li tiġbed is-suspensjoni kollha mill-kunjett.
 - Il-kontenut tas-siringa tad-dożaġġ għandu jerġa' jsir f'suspensjoni mill-ġdid immedjament qabel l-ġhoti. 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 għdida tkun ippreparata. 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

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:

Doża totali (mg) = Doża (mg/m²) × BSA (m²)

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 m².

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Azacitidine Mylan rikostitwit għandu jkun injettat taħt il-ġilda (dahhal 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.

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.

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.

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

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

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

EU/1/20/1426/001

EU/1/20/1426/002

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 27 ta' Marzu 2020

Data tal-aħħar tiġdid : 29 ta' Novembru 2024

10. DATA TA' REVIZJONI 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. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott.

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
Ebenthal 9065
l-Awstrija

Or

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

Spanja

Or

Drehm Pharma GmbH
Hietzinger Hauptstraße 37
Vjenna, 1130, l-Awstrija

Or

Mylan Germany GmbH

Benzstrasse 1, Bad Homburg

61352, Ġermanja

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 (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs 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 EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini 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 Mylan 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.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll mannitol.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal suspensjoni għall-injezzjoni.
Kunjett 1 – 100 mg

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 jintlahaqx 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

Armi kull fdal tal-prodott/skart li ma jkunx intuża kif jitolbu l-ligijiet lokali.

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

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

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET 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.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Azacitidine Mylan 25 mg/mL trab għall-injezzjoni
azacitidine
Użu għal taht il-ġilda (SC)

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

100 mg

6. OHRAJN

Ċitotossiku

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Azacitidine Mylan 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, lill-ispizjar jew lill-infermier 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 Mylan u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Azacitidine Mylan
3. Kif għandek tuża Azacitidine Mylan
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Azacitidine Mylan
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Azacitidine Mylan u għalxiex jintuża

X'inhum Azacitidine Mylan

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

Għalxiex jintuża Azacitidine Mylan

Azacitidine Mylan 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-demmi normali.

Kif jahdem Azacitidine Mylan

Azacitidine Mylan 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 jiddizattivaw 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-demmi żgħar fil-mudullun li 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 Mylan jahdem jew għaliex ingħatatlek riċetta għalih.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Azacitidine Mylan

Tużax Azacitidine Mylan

- 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 Mylan:

- 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 attakk tal-qalb jew kwalunkwe storja medika ta' mard fil-pulmun.

Azacitidine Mylan 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 Mylan 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 jahdmu kif suppost.

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini ohra u Azacitidine Mylan

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tuża, użajt dan l-aħħar jew tista' tuża xi mediċini ohra.

Dan għaliex Azacitidine Mylan jista' jaffettwa l-mod kif jahdmu xi mediċini ohra. Flimkien ma' dan, xi mediċini ohra jistgħu jaffettwaw il-mod kif jahdem Azacitidine Mylan.

Tqala, treddigh u fertilità

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 tiehu din il-mediċina.

Tqala

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

Jekk inti mara li tista' tohroġ tqila, għandek tuża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni waqt li tkun qed tiehu Azacitidine Mylan u għal 6 xhur wara li twaqqaf it-trattament b'Azacitidine Mylan. Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tinqabad tqila matul il-kura.

Treddigh

Ma tridx tredda' meta tkun qed tuża Azacitidine Mylan. Mhux magħruf jekk dil-mediċina tgħaddix fil-ħalib tal-bniedem.

Fertilità

L-irġiel m'għandhomx inisslu trabi meta jkunu qed jirċievu kura b'Azacitidine Mylan. L-irġiel għandhom jużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni waqt li jkunu qed jiehdh Azacitidine Mylan u għal 3 xhur wara li jwaqqfu t-trattament b'Azacitidine Mylan.

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 Mylan

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

- Id-doża rakkomandata hija 75 mg/m² ta' erja tas-superfiċje tal-ġisem. It-tabib tiegħek ser jiddeċiedi d-doża tiegħek ta' din il-mediċina, skont il-kundizzjoni ġenerali, it-tul u l-piż tiegħek.

It-tabib tieghek ser jiċċekkja l-progress tieghek u jista' jibdel id-doża tieghek jekk ikun hemm bżonn.

- Azacitidine Mylan jinghata kuljum għal ġimgħa, segwit minn perjodu ta' serħan ta' 3 ġimgħat. Dan iċ-“ċiklu tal-kura” ser jiġi ripetut kull 4 ġimgħat. Normalment inti ser tirċievi mill-inqas 6 ċikli tal-kura.

Din il-medicina ser tinghatalek bħala injezzjoni taħt il-ġilda minn tabib jew infermier. Tista' tinghatalek 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 tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Ghid lit-tabib tieghek 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-għatx, rata mgħaġġla 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-kliwi li jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja.
- **Deni.** Dan jista' jkun minhabba infezzjoni bħala riżultat li jkollok livelli baxxi ta' ċelluli bojod tad-demmm, 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.
- **Hruġ ta' demm.** Bhal demm fl-ippurgar minhabba hruġ ta' demm fl-istonku jew fl-imsaren, jew bhal hruġ ta' demm ġo rasek. Dawn jistgħu jkunu sintomi li jkollok livelli baxxi ta' plejtlits fid-demmm tieghek.
- **Diffikultà biex tiehu n-nifs, nefha fix-xufftejn, hakk 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-għadd ta' ċelluli ħomor tad-demmm (anemija). Tista' thossok għajjen/a u tkun musfar/a.
- Tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli bojod tad-demmm. Dan jista' jkun akkompanjat minn deni. Ikun mistenni wkoll li jkollok infezzjonijiet.
- Għadd baxx ta' plejtlits fid-demmm (tromboċitopenja). Tkun iktar suxxettibbli għal hruġ ta' demm u tbengil.
- Stitikezza, dijarea, nawseja, rimettar.
- Pnewmonja.
- Uġiġh fis-sider, qtugħ ta' nifs.
- Gheja kbira.
- Reazzjoni fejn tkun inghatajt l-injezzjoni li tinkludi ħmura, uġiġh jew reazzjoni fil-ġilda.
- Nuqqas fl-aptit.
- Uġiġh fil-ġogi.
- Tbengil.
- Raxx.
- Tikek ħomor jew vjola taħt il-ġilda.
- Uġiġh ta' żaqq (uġiġh addominali).

- Hakk.
- Deni.
- Uġiġh fl-imnieher u fil-gerżuma.
- Sturdament.
- Uġiġh ta' ras.
- Ikollok problemi biex torqod (insomnja).
- Tinfaraġ (epistassi).
- Uġiġh fil-muskoli.
- Dghufija (astenja).
- Telf ta' piż.
- Livelli baxxi ta' potassium fid-demm 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' sseħħ 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'islienek.
- Tibdil fil-ġilda tiegħek fis-sit tal-injezzjoni. Dan jinkludi nefħa, għoqda iebsa, tbengil, hruġ ta' demm ġol-ġilda tiegħek (ematoma), raxx, ħakk u tibdil fil-kulur tal-ġilda.
- Ħmura fil-ġilda tiegħek.
- Infezzjoni fil-ġilda (ċellulite).
- Infezzjoni fl-imnieher u l-gerżuma, jew uġiġh fil-gerżuma.
- Uġiġh fl-imnieher jew imnieher inixxi jew fis-sinus (sinusite).
- Pressjoni tad-demmm għolja jew baxxa (ipertensjoni jew ipotensjoni).
- Taqta' n-nifs meta tiċċaqraq.
- Uġiġh fil-gerżuma u fil-laringi tiegħek.
- Indiġestjoni.
- Letargija.
- Sensazzjoni ġenerali li ma tħossokx tajjeb.
- Ansjetà.
- Thossok 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 tiċċaqraq għal pozzjoni bilwieqfa jew bilqiegħda.
- Irqad, nġhas (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-ħakk imqabbeż 'il fuq fuq il-ġilda (urtikarja).
- Akkumulazzjoni ta' fluwidu madwar il-qalb (effużjoni perikardijaka).

Effetti sekondarji 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-għanbaqar, u bid-deni.
- Ulċerazzjoni tal-ġilda bl-uġiġħ (pyoderma gangrenosum).
- Infjammazzjoni tal-kisja madwar il-qalb (perikardite).

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

- Sogħla xotta.
- Nefha bla wġiġħ fit-truf tas-swaba' (clubbing).
- Sindromu tal-lisi tat-tumur - 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 jkun 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)

- Infezzjoni 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 tieħu n-nifs, raxx, tnaqqis fl-awrina, pressjoni tad-demem baxxa (ipotensjoni), nefha tad-dirghajn jew ir-riglejn u žieda malajr fil-piż.
- Infjammazzjoni tal-vini tad-demem fil-ġilda li tista' tirriżulta f'raxx (vaskulite fil-ġilda)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Azacitidine Mylan

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

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.

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 siegħa.

Meta jintuża aktar tard

Jekk is-suspensjoni ta' Azacitidine Mylan 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-suspensjoni ta' Azacitidine Mylan 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 tilhaq it-temperatura tal-kamra (20°C – 25°C) sa 30 minuta qabel tingħata.

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

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Azacitidine Mylan

- Is-sustanza attiva hi azacitidine. Kunjett ta' trab wieħed fih 100 mg azacitidine. Wara r-rikostituzzjoni b'4 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 Mylan u l-kontenut tal-pakkett

Azacitidine Mylan hu trab għal suspensjoni għall-injezzjoni abjad u hu fornut f'kunjett tal-ħġieġ li fih 100 mg ta' azacitidine. Kull pakkett fih kunjett 1 jew 7 kunjetti.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Mylan Ireland Limited

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

Manifattur

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
Ebenthal 9065
l-Awstrija

Or

Fundació Privada DauCarrer Lletra C De La Zona Franca. , 12-14
08040 Barcelona
Spanja

Or

Drehm Pharma GmbH
Hietzinger Hauptstraße 37
Vjenna, 1130, l-Awstrija

Or

Mylan Germany GmbH
Benzstrasse 1, Bad Homburg
61352, Germanja

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

België/Belgique/Belgien

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatis OÜTel: + 372 6363 052

Norge

Viatis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

Polska

Viatis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

France

Viatis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

Viatis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Ireland

Viatis Limited

Tel: +353 1 8711600

Slovenija

Viatis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Viatis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Italia

Viatis Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0)2 612 46921

Suomi/Finland

Viatis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος
GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

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

Latvija
Viartis SIA
Tel: +371 676 055 80

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {MM/ YYYY}

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fis-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini.

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

Rakkomandazzjonijiet għal immaniġġjar sigur

Azacitidine Mylan hu prodott mediċinali ċitotossiku u, bħal fil-każ ta' prodotti ohra 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 immedjament u bir-reqqa bis-sapun u bl-ilma. Jekk imiss mal-membrani mukużi, laħlah bir-reqqa bl-ilma.

Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jiġhallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hlief dawk imsemmija hawn taht (ara "Proċedura tar-rikostituzzjoni").

Proċedura tar-rikostituzzjoni

Azacitidine Mylan 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 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-alkoħol, siringa(i) għall-injezzjoni ta' 5 mL bil-labra (labar).
2. 4 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet għandhom jingibdu gos-siringa, filwaqt li taċċerta ruhek li tneħhi xi arja li tkun inqabdet gos-siringa.
3. Il-labra tas-siringa li jkun fiha l-4 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet għandha tiddaħhal minn ġol-ġhatu tal-lastku tal-kunnett ta' azacitidine segwita mill-injezzjoni tal-ilma għall-injezzjonijiet ġol-kunnett.
4. Wara li jitneħhew is-siringa u l-labra, il-kunnett għandu jiċċaqlaq 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). 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' 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-ġħoti tal-prodott mediċinali wara r-rikostituzzjoni.

5. It-tapp tal-lastku għandu jitnaddaf u tiddaħħal fil-kunjett siringa ġdida bil-labra. Imbagħad il-kunjett 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 titneħħa xi arja li tkun inqabdet gos-siringa. Is-siringa bil-labra għandha mbagħad titneħħa mill-kunjett, u l-labra tintrema.
6. Labra ġdida għall-injezzjonijiet taht il-ġilda (daqs ta' 25-gauge hu rakkomandat) għandha mbagħad titwahħal 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 kunjett 1 il-passi kollha t'hawn fuq għall-preparazzjoni tas-suspensjoni għandhom jiġu ripetuti. Għal dozi li jkunu jeħtieġu iktar minn kunjett 1, 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-kunjett u l-labra, jista' ma jkunx possibbli li tiġbed is-suspensjoni kollha mill-kunjett.
8. Il-kontenut tas-siringa tad-dożaġġ għandu jerga' jsir f'suspensjoni mill-ġdid immedjatament 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-saħħa 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 Mylan tista' tkun ippreparata immedjatament qabel l-użu u s-suspensjoni rikostitwita għandha tingħata fi żmien siegħa. Jekk tgħaddi iktar minn siegħa, 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) immedjatament wara r-rikostituzzjoni u tinzamm 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) immedjatament wara r-rikostituzzjoni u tinzamm fil-friġġ għal massimu ta' 22 siegħa. Jekk il-hin fil-friġġ ikun ta' iktar minn 22 sigħat, 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 dozi individwali ta' azacitidine li huma bbażati fuq valur medju tal-BSA ta' 1.8 m².

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

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

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

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.

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.