

**ANNES I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Vidaza 25 mg/mL trab għal suspensjoni għall-injezzjoni

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal suspensjoni għall-injezzjoni.

Trab lajofilizzat abjad.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Vidaza huwa indikat għall-kura ta' pazjenti adulti li mhumiex eliġibbli 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 majelode 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'Vidaza 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-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/tossiċità ematoloġika u għat-tossiċitajiet 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.

Vidaza m'għandux jintuża minflok azacitidine orali. Minħabba differenzi fl-esponiment, id-doża u r-rakkomandazzjonijiet tal-iskeda għal azacitidine orali huma differenti minn dawg għal azacitidine injettabbli. Huwa rakkomandat li l-professjonisti 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 jittwettag 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.

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

It-tossicità ematoloġika hi definita bhala 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 bhala 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'Vidaza, 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 agġustament 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 ( $\times 10^9/L$ )	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'Vidaza, 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 agġustament 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'Vidaza għandu jkun ittardjat sakemm l-għadd tal-plejtlits u l-ANC ikunu rkupraw. Jekk l-irkuprar jintlaħaq fi żmien 14-il jum, l-ebda agġustament 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 agġustamenti 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* $\leq 21$ 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 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*

Azacididine jista' jingħata lil pazjenti b'indeboliment renali mingħajr aġġustament tad-doża inizjali (ara sezzjoni 5.2). Jekk iseħħ tnaqqis inspjegabbli fil-livelli tal-bicarbonat fis-serum għal inqas minn 20 mmol/L, id-doża għandha titnaqqas b'50% fiċ-ċiklu ta' wara. Jekk iseħħu żidiet inspjegabbli fil-kreatinina fis-serum jew fil-urea nitrogen fid-demm (BUN) għal  $\geq$  darbtejn iżjed mill-valuri tal-linja bażi u iżjed mill-limitu ta' fuq tan-normal (ULN), iċ-ċiklu li jmiss għandu jiġi ttardjat sakemm il-valuri jerġgħu 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. Vidaza hu kontraindikata f'pazjenti b'tumuri epatici malinni avvanzati (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Vidaza 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

Vidaza rikostitwit għandu jkun injettat taħt 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 ċm mill-post ta' qabel u qatt f'żoni fejn il-ġilda tkun ratba, imbenġla, 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 epatici malinni avvanzati (ara sezzjoni 4.4).

Treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

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

#### Tossicità ematoloġika

Il-kura b'azacididine hi assoċjata ma' anemija, newtopenija u tromboċitopenija, speċjalment matul l-ewwel 2 ċikli (ara sezzjoni 4.8). L-għadd komplet taċ-ċelluli tad-demmi għandu jinkiseb skont il-bżonn biex isir monitoraġġ tar-rispons u tat-tossicità, 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 ematoloġiku (ara sezzjoni 4.2). Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jirrappurtaw 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 minħabba 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 isehħ 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 oligurija u anurija 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' dawk b'indeboliment renali, pazjenti b'indeboliment renali għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib għat-tossiċità minħabba li azacitidine u/jew il-metaboliti tiegħu jitneħħew primarjament mill-kliwi (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-demem 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 wriet żieda sinifikanti fl-inkidenza 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'Vidaza. It-terapija b'Vidaza 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'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-kliwi (ara sezzjoni 4.8). Għandu jitqies trattament b'dozi

għolja ta' kortikosteroidi minn ġol-vini u monitoraġġ emodinamiku malli jibdew 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 rakkomandata 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-ttrattament. L-irġiel għandhom jinghataw 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 rakkomandata meta wiehed isuq 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-ġhoti ta' Vidaza 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

pnewmonja (2.5%) (xi wħud b'rizultat 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 rrapportati b'mod komuni bil-kura ta' azacitidine kienu reazzjonijiet ematoloġiċi (71.4%) li jinkludu tromboċitopenja, newtrogenija 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 newtrogenija bid-deni (25.0%), pnewmonja (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 newtrogenika (3.0%), infezzjoni fl-apparat urinarju (3.0%), tromboċitopenja (2.5%), newtrogenija (2.1%), ċellulite (2.1%), sturdament (2.1%) u dispnea (2.1%).

L-iktar reazzjonijiet avversi rrapportati 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 newtrogenija bid-deni (32.2%) u newtrogenija (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 hafna ( $\geq 1/10$ ), 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 hafna ( $< 1/10,000$ ), 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 rrapportati f'pazjenti b'MDS jew AML ikkurati b'azacitidine (studji kliniċi u wara t-tqegħid fis-suq)**

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Mhux Magħruf
<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>	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,			faxxite nekrotizzanti *

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Mhux Maghruf
		sinusite, faringite, rinite, <i>herpes simplex</i> , infezzjoni tal-ġilda			
<b>Neoplażmi beninni, malinni u mhux speċifikati (inkluż ċesti u polipi)</b>					sindromu ta' differenzjar* <sup>a</sup>
<b>Disturbi tad-dem u tas-sistema limfatika</b>	newtopenija bid-deni*, newtopenija, lewkopenija, tromboċitopenija, anemija	panċitopenija*, insuffiċjenza tal-mudullun			
<b>Disturbi fis-sistema immuni</b>			reazzjonijiet minħabba sensitività eċċessiva		
<b>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</b>	anoreksja, nuqqas ta' aptit, ipokalemja	deidratazzjoni		sindromu tumour lysis	
<b>Disturbi psikjatriċi</b>	nuqqas ta' rquad	stat ta' konfużjoni, ansjetà			
<b>Disturbi fis-sistema nervuza</b>	sturdament, uġiġh ta' ras	emorraġija intrakranjali*, sinkope, nġhas, letarġija			
<b>Disturbi fl-ġhajnejn</b>		emorraġija fl-ġhajnejn, emorraġija tal-konguntiva			
<b>Disturbi fil-qalb</b>		effużjoni perikardijaka	perikardite		
<b>Disturbi vaskulari</b>		pressjoni baxxa*, pressjoni għolja, pressjoni baxxa ortostatika, ematoma			
<b>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</b>	qtuġh ta' nifs, epistassi	effużjoni plewrali, qtuġh ta' nifs minħabba l-istrapazz, uġiġh faringolarinġeali		mard interstizjali tal-pulmun	
<b>Disturbi gastro-intestinali</b>	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			



Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux Komuni	Rari	Mhux Maghruf
<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>	tbenġil, ħakk (jinkludi ħakk generalizzat), raxx, ekimozi	purpura, alopeċja, urtikarja, eritema, raxx makulari	dermatosi newtrofilika akuta bid-deni, pyoderma gangrenosum		
<b>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</b>	artralġja, uġiġh fl-muskolu-skelettrali (jinkludi wġiġh fid-dahar, fl-għadam u fl-estremitàjiet)	spażmi fil-muskoli, majalġja			
<b>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</b>		insuffiċjenza tal-kliewi*, ematurja, livell għoli ta' kreatinina fis-serum	aċidożi tubulari tal-kliewi		
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</b>	deni*, għeja kbira, astenja uġiġh fis-sider, eritema fis-sit tal-injezzjoni, uġiġh fis-sit tal-injezzjoni, reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni (mhux speċifikata)	tbenġil, 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)	
<b>Investigazzjonijiet</b>	tnaqqs fil-piż				

\* = każijiet fatali rari ġew irrappurtati

<sup>a</sup> = ara sezzjoni 4.4

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

#### *Reazzjonijiet ematoloġiċi avversi*

L-iktar reazzjonijiet ematoloġiċi avversi li kienu rrapportati ( $\geq 10\%$ ) b' mod komuni assoċjati mal-kura b' azacitidine jinkludu anemija, tromboċitopenja, newtrogenija 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-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-newtrogenija u trasfużjonijiet għall-anemija jew tromboċitopenja kif meħtieġ.

#### *Infezzjonijiet*

Il-majelosoppressjoni tista' twassal għan-newtrogenija u għal zieda fir-riskju ta' infezzjoni. Reazzjonijiet avversi serji bħal sepsis, li tinkludi sepsis newtrogenika, u pneumonja kienu rrapportati f' pazjenti li kienu qed jirċievu azacitidine, x' uħud 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-newtrogenija.

### *Hruġ ta' demm*

Il-hruġ ta' demm jista' jseħh f'pazjenti li jkunu qed jirċievu azacitidine. Reazzjonijiet avversi serji bħal emorraġija gastro-intestinali u emorraġija intrakranjali kienu rrapportati. 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 rrapportati f'pazjenti li kienu qed jirċievu azacitidine. Fil-każ ta' reazzjoni qisha anafilattika, il-kura b'azacitidine għandha titwaqqaf immedjatement 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 waħda 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 seħhew matul l-ewwel 2 ċikli ta' trattament u kellhom tendenza li jonqsu f'ċikli sussegwenti. Reazzjonijiet avversi ta' taħt il-ġilda bħal raxx/infjammazzjoni/ħakk fis-sit tal-injezzjoni, raxx, eritema u lezjonijiet tal-ġilda jistgħu jkunu jeħtieġu mmaniġġjar bi prodotti mediċinali fl-istess ħin, 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 iseħħu fis-sit tal-injezzjoni. Infezzjonijiet tat-tessut artab, li jinkludu ċellulite u faxxite nekrotizzanti li f'każijiet rari jwasslu għall-mewt, ġew irrapportati 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 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'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 rrapportati f'pazjenti kkurati b'azacitidine (ara sezzjoni 4.4).

### *Reazzjonijiet avversi fil-fwied*

Pazjenti b'ammont estensiv ta' tumor minħabba 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 zieda 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'Vidaza għal MDS (n = 10) jew lewkinja majelomonocitika tal-minorenni (JMML, *juvenile myelomonocytic leukaemia*) (n = 18) (ara sezzjoni 5.1).

It-28 pazjent kollha esperjenzaw mill-inqas avveniment avvers wieħed u 17 (60.7%) esperjenzaw mill-inqas avveniment wieħed marbut mat-trattament. L-aktar avvenimenti avversi rrapportati b'mod

komuni fil-popolazzjoni pedjatrika globali kienu deni, avvenimenti ematologiċi inkluż anemija, tromboċitopenija u newtrogenija bid-deni, u avvenimenti gastrointestinali inkluż stitikezza u dardir.

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

Fl-iStudju AZA-AML-004, 7 pazjenti pedjatriċi (b'età minn sentejn sa 12-il sena) kienu trattati b'Vidaza għal AML f'rikaduta molekulari wara l-ewwel remissjoni sħiħa [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 žieda fl-alanine aminotransferase (ALT). Żewġ pazjenti esperjenzaw avveniment li seħħ 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'Vidaza 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-professjonisti 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 wieħed ta' doża eċċessiva b'azacitidine kien rrapportat matul l-istudji kliniċi. Pazjent wieħed kellu d-dijarea, nawseja, u rimettar wara li rċieva doża waħda 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-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

#### Mekkanizmu ta' azzjoni

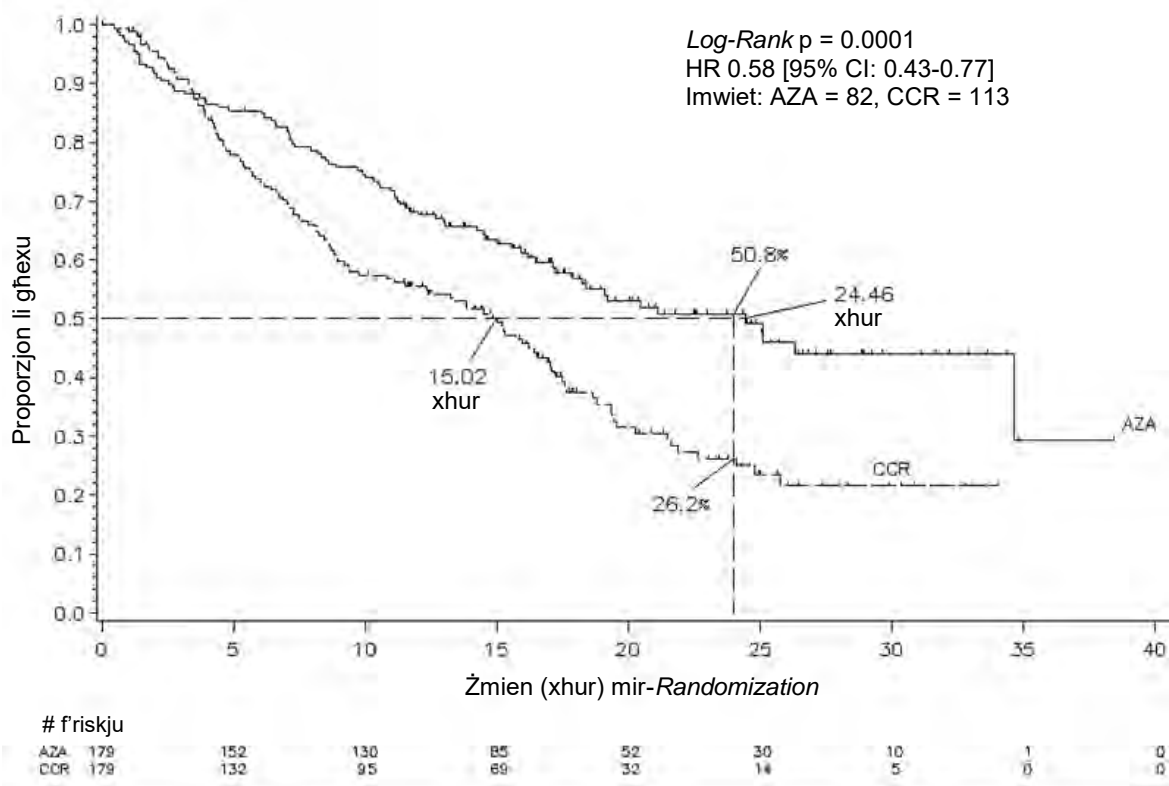
Hu maħsub li azacitidine jeżerċita l-effetti antineoplastiċi tiegħu permezz ta' mekkanizmi multipli li jinkludu ċitotossicità fuq ċelluli ematopojetici anormali fil-mudullun u *hypomethylation* tad-DNA. L-effetti ċitotossici ta' azacitidine jistgħu jirriżultaw minn mekkanizmi multipli, li jinkludu l-inibizzjoni 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' Vidaza kienu studjati fi studju internazzjonali komparattiv, multiċentriku, 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 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 Vidaza. Bħala parti mill-kriterja tal-inkluzjoni, il-pazjenti kienu jehtieġu 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 totali. Vidaza 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'Vidaza 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' Vidaza 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-eżta, żieda fil-medjan tas-sopravivenza totali kienet osservata għall-gruppi kollha (< 65 sena, ≥ 65 sena u ≥ 75 sena).

Il-kura b'Vidaza 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'Vidaza kienet wkoll assoċjata ma' tnaqqis fiċ-ċitopenji, u s-sintomi relatati tagħhom. Il-kura b'Vidaza wasslet għal tnaqqis fil-ħtieġa 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 shiħ 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 teħtieġ 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 shiħ/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 oghla 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 taħt jirrappreżentaw il-popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi kkurata, studjata fi studju AZA-AML-001 (ara sezzjoni 4.1 għall-indikazzjoni approvata).

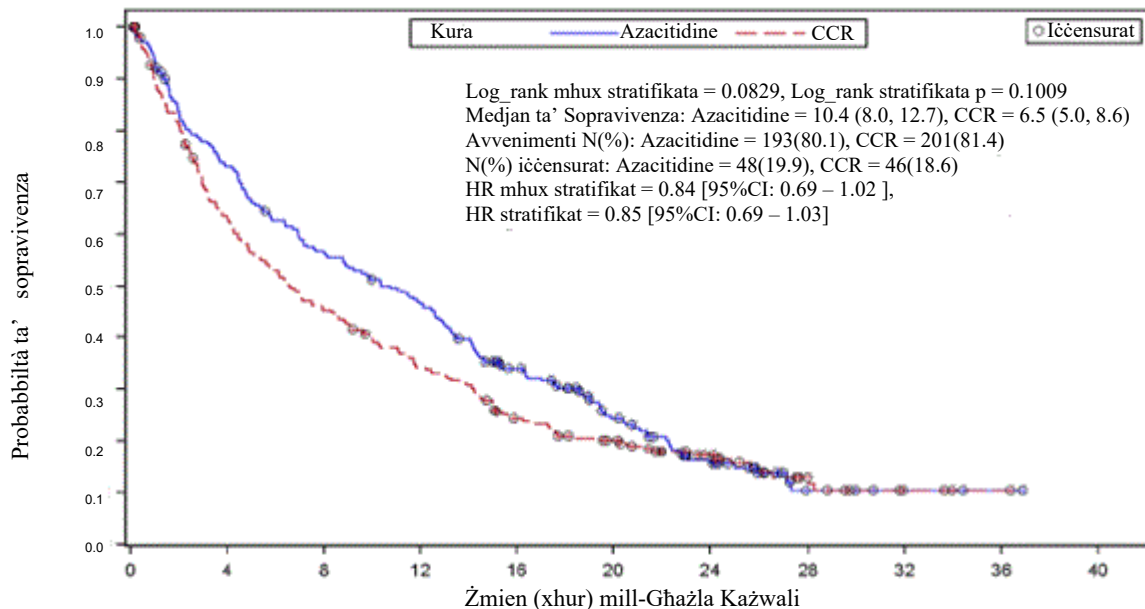
L-effikaċja u s-sigurtà ta' Vidaza ġew studjati fi studju ta' Fażi 3, internazzjonali, multiċentriku, ikkontrollat, open-label, ta' grupp parallel, li twettaq f'pazjenti li kellhom 65 sena jew aktar, b'AML ma għadhom kif ġew dijanjostikati de novo jew AML ddijanjostikata għall-ewwel de novo jew sekondarja bi > 30% blasts tal-mudullun skont il-klassifikazzjoni tal-WHO, li ma kinux eliġibbli għal HSCT. Vidaza 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 Vidaza. 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.

Vidaza ingħata 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 bażi kienu komparabbli bejn il-gruppi ta' Vidaza 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 bhala AML mhux speċifikata mod ieħor, 32.4% b'AML b'tidil 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 Vidaza u 247 CCR), il-kura b'Vidaza 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 Vidaza kontra 34.3% f'pazjenti li kienu qed jirċievu CCR.



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

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 Vidaza, 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 sħiħ għal Vidaza meta mqabbla ma' CCR.

Il-kura b'Vidaza 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' rappurtagg, rispettivament.

Mill-pazjenti fil-grupp ta' Vidaza 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' Vidaza, u ma ntlahaqx fil-grupp ta' CCR.

Mill-pazjenti fil-grupp ta' Vidaza 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' Vidaza, u ta' 19.2 xhur fil-grupp ta' CCR.

Health-Related Quality of Life (HRQoL) giet 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 shiħa tal-istudju. Filwaqt li hemm limitazzjonijiet fl-analizi, id-dejta disponibbli tissuggerixxi li l-pazjenti ma jkollhomx deterjorament sinifikanti fil-kwalità tal-ħajja matul il-kura b'Vidaza.

#### *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' Vidaza qabel HSCT f'pazjenti pedjatriki b'MDS jew JMML avvanzata li tkun għadha kemm giet iddijanostikata. L-objettiv primarju tal-istudju kliniku kien li jiġi evalwat l-effett ta' Vidaza 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'Vidaza 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-registrazzjoni fil-fergħa tal-istudju ta' MDS twaqqfet wara li kienu ddaħlu 10 pazjenti b'MDS minħabba nuqqas ta' effikaċja: ma ġew irregistrati 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' newrofibromatozi 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'Vidaza, 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.

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

Studju AZA-AML-004 kien studju open-label, multicentriku, ta' Fażi 2 sabiex jiġu evalwati s-sigurtà, il-farmakodinamika u l-effikaċja ta' Vidaza 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'Vidaza 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 gie 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' Vidaza f'AML pedjatrika ma tistax tiġi stabbilita.

Ara sezzjoni 4.8 għal informazzjoni dwar is-sigurtà.

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

### Assorbiment

Wara l-ġħoti taħt il-ġilda ta' doża waħda ta' 75 mg/m<sup>2</sup>, azacitidine kien assorbit b'mod mgħaġġel b'koncentrazzjonijiet massimi ta' azacitidine fil-plażma ta' 750 ± 403 ng/mL li seħħew wara 0.5 siegħa wara d-dożaġġ (l-ewwel darba li ttiehed kampjun). Il-bijodisponibilità assoluta ta' azacitidine wara l-ġħoti taħt il-ġilda meta mqabbla mal-ġħoti 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-koncentrazzjoni massima fil-plażma (C<sub>max</sub>) tal-ġħoti taħt il-ġilda ta' azacitidine kienu bejn wiehed u iehor proporzjonali fil-medda ta' doża ta' 25 sa 100 mg/m<sup>2</sup>.

### Distribuzzjoni

Wara l-ġħoti 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-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'epatoċiti umani kulturati jindika li f'koncentrazzjonijiet ta' 1.0 μM sa 100 μM (i.e. sa madwar 30 darba oġħla minn koncentrazzjonijiet li jintlaħqu klinikament), azacitidine ma jinducix 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 pproduciex 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<sub>1/2</sub>) wara l-ġħoti taħt il-ġilda ta' 41 ± 8 minuti. L-ebda akkumulazzjoni ma sseħħ wara l-ġħoti taħt 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-ġħoti ġol-vina u taħt 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 ġħoti ġol-vina ta' doża ta' 75 mg/m<sup>2</sup>, Vidaza malajr laħaq is-C<sub>max</sub> fi żmien 0.083 sigħat fiż-żewġ popolazzjonijiet ta' MDS u JMML. Il-medja ġeometrika tas-C<sub>max</sub> 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' Vidaza fil-plażma deher li kien oghla f'individwi b'MDS; madankollu, kienet innutata varjabbiltà moderata sa gholja bejn il-pazjenti kemm ghal 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/sieġha 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> Vidaza ġol-vina fi Studju AZA-2002-BA-002. Il-medja tas- $C_{max}$  u tal-AUC<sub>0-t</sub> ta' Vidaza 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 sieġha/mL kontra 882.1 ng sieġha/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 waħda li setgħet tittejjel 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- $C_{max}$  u tal-AUC<sub>0-tau</sub> f'Ċiklu 1 Jum 7 kienu 1,557 ng/mL u 899.6 ng-sieġha/mL, rispettivament, b'varjabbiltà osservata għolja bejn l-individwi (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/sieġha 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-għoti taħt il-ġilda ta' doża waħda ta' 75 mg/m<sup>2</sup>, il-valuri medji tal-esponiment (AUC u  $C_{max}$ ) minn individwi b'indeboliment renali hafif, 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 minħabba li azacitidine u/jew il-metaboliti tiegħu jitneħħew primarjament mill-kliewi.

#### Pharmakoġenomika

L-effett ta' cytidine deaminase polymorphisms maġħrufa 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-peritonew 3 darbiet fil-ġimġha għal 52 ġimġha. 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 ġimġha. 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-għeluq 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-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-għadd 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 Inkompattibiltajiet**

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

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

Il-kunjett tat-trab mhux miftuh:

4 snin

Wara r-rikostituzzjoni:

Meta Vidaza 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 45 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 Vidaza 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 mikrobijoloġiku, 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-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**

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

Daqs tal-pakkett: kunjett 1

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

### Rakkomandazzjonijiet għal immaniġġar sigur

Vidaza hu prodott mediċinali ċitotossiku u, bħal fil-każ ta' prodotti oħra potenzjalment tossiċi, għandha tintuża l-kawtela meta timmaniġġja u tipprepara suspensjonijiet ta' azacitidine. Il-proċeduri għall-immaniġġar 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.

### Proċedura tar-rikostituzzjoni

Vidaza 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:  
Kunjett(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-ghatu tal-lastku tal-kunjett ta' azacitidine segwita mill-injezzjoni tal-ilma għall-injezzjonijiet ġol-kunjett.
4. Wara li jitneħhew is-siringa u l-labra, il-kunjett 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. 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-ghoti tal-prodott mediċinali wara r-rikostituzzjoni.
5. It-tapp tal-lastku għandu jitnaddaf u tiddaħhal fil-kunjett siringa ġdida bil-labra. Imbagħad il-kunjett 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 titneħha xi arja li tkun inqabdet ġos-siringa. Is-siringa bil-labra għandha mbagħad titneħha mill-kunjett, u l-labra tintrema.
6. Labra ġdida 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.
7. 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 1 kunjett, 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-dożagġ għandu jerga' jsir f' suspensjoni mill-ġdid immedjament qabel l-ghoti. Is-siringa mimlija bis-suspensjoni rikostitwita għandha tithalla sa 30 minuta qabel l-ghoti 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-kefef ta' idejך sakemm tikseb suspensjoni uniformi u mċajpra. Il-prodott għandu jintrema jekk ikun fiha frak kbir jew agglomerati.

### Ĥażna tal-prodott rikostitwit

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

### Kalkulazzjoni ta' doża individwali

Id-doża totali skont l-erja tas-superfċje tal-gisem (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 bhala 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> <u>(% tad-doża tal-bidu</u> <u>rakkomandata)</u>	<u>Doża totali bbażata</u> <u>fuq il-valur BSA</u> <u>ta' 1.8 m<sup>2</sup></u>	<u>Numru ta' kunjetti</u> <u>mehtieġa</u>	<u>Volum totali</u> <u>tas-suspensjoni</u> <u>rikostitwita mehtieġa</u>
75 mg/m <sup>2</sup> (100%)	135 mg	2 kunjetti	5.4 mL
37.5 mg/m <sup>2</sup> (50%)	67.5 mg	kunjett 1	2.7 mL
25 mg/m <sup>2</sup> (33%)	45 mg	kunjett 1	1.8 mL

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Vidaza rikostitwit għandu jkun injettat taht 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 ġodda għandhom jingħataw mill-inqas 2.5 ċm mill-post ta' qabel u qatt f'żoni fejn il-ġilda tkun ratba, imbenġla, ħamra, jew iebes.

Kull fdal tal-prodott medicinali 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**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
L-Irlanda

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

EU/1/08/488/001

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 17 ta' Dicembru, 2008

Data tal-aħħar tiġdid: 13 ta' Novembru, 2013

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

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

## **ANNEX 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 GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

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

Celgene Distribution B.V.  
Orteliuslaan 1000  
3528 BD Utrecht  
L-Olanda

## **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)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa 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-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).

**ANNES 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**

Vidaza 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

Aqra l-fuljett għaż-żmien kemm iddum tajba il-mediċina rikostitwita.

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

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-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 GħAT-TQEGħID FIS-SUQ**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
L-Irlanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ**

EU/1/08/488/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

Prodott mediċinali li jingħata 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

**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**

Vidaza 25 mg/mL trab għal suspensjoni għall-injezzjoni  
Azacitidine  
Użu għal taħt il-ġilda

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

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

**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**

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

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Vidaza 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 effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

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

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

#### **1. X'inhu Vidaza u għalxiex jintuża**

##### **X'inhu Vidaza**

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

##### **Għalxiex jintuża Vidaza**

Vidaza 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 majeloidje akuta (AML).

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

##### **Kif jaħdem Vidaza**

Vidaza jaħdem billi jimpedixxi t-tkabbir ta' ċelluli tal-kanċer. Azacitidine jinkorpora ruħu fil-materjal ġenetiku taċ-ċelluli (ribonucleic acid (RNA) u deoxyribonucleic acid (DNA)). Hu maħsub li jaħdem 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-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 Vidaza jaħdem jew għaliex ingħatatlek riċetta għalih.

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

##### **Tużax Vidaza**

- jekk inti allergiku għal azacitidine jew xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżzla 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 Vidaza:

- jekk għandek tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits, ċelluli ħomor jew bojod tad-demmm.
- 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.

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

### Test tad-demmm

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

### **Tfal u adolexxenti**

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

### **Mediċini oħra u Vidaza**

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

### **Tqala, treddigh u fertilità**

#### Tqala

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

Jekk inti mara li tista' toħroġ tqila, għandek tuża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni waqt li tkun qed tiehu Vidaza u għal 6 xhur wara li twaqqaf it-trattament b'Vidaza.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tinqabad tqila matul il-kura.

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.

#### Treddigh

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

#### Fertilità

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

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 Vidaza**

Qabel ma jagħtik Vidaza, 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-mediċina, 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.

- Vidaza jingħata kuljum għal ġimgħa, segwit minn perjodu ta' serhan 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 tingħatalek bħala injezzjoni taht il-ġilda minn tabib jew infermier. Tista' tingħatalek taht 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.

**Ghid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk tinnota 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 għeja.** 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.
- **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-demmm 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 ħafna** (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 ħruġ ta' demm u tbengil.
- Stitikezza, dijarea, nawseja, rimettar.
- Pnewmonja.
- Uġiġh fis-sider, qtugħ ta' nifs.
- Għeja kbira.
- Reazzjoni fejn tkun ingħatajt l-injezzjoni li tinkludi ħmura, uġiġh jew reazzjoni fil-ġilda.
- Nuqqas fl-aptit.
- Uġiġh fil-ġogi.
- Tbenġil.
- Raxx.
- Tikek ħomor jew vjola taht il-ġilda.
- Uġiġh ta' żaqq (uġiġh addominali).
- Ħakk.

- 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-demm tiegħek.

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

- Ħruġ 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).
- Ħruġ ta' demm mill-ħanek, ħruġ ta' demm fl-istonku jew fl-imsaren, ħruġ ta' demm minn fejn tipporga minhabba l-murliti (emorraġija tal-murliti), ħruġ ta' demm f'għajnejk, ħruġ ta' demm taht il-ġilda, jew ġol-ġilda (ematoma).
- Demm fl-awrina tiegħek.
- Ulċeri f'ħalqek jew f'ilsienek.
- Tibdil fil-ġilda tiegħek fis-sit tal-injezzjoni. Dan jinkludi nefha, għoqda iebsa, tbengil, ħruġ 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 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.
- Indiġestjoni.
- Letarġija.
- 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 tiċċaqlaq għal pożizzjoni bilwieqfa jew bilqiegħda.
- Irqad, ngħas (sonnolenza).
- Ħruġ 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 imqabbzin 'il fuq u bl-uġiġh fuq il-ġilda, ta' lewn l-għanbaqar, u bid-deni.
- Ulċerazzjoni tal-ġilda bl-uġiġh (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 wġiġh fit-truf tas-swaba' (clubbing).
- Sindromu tal-lisi tat-tumur - kumplikazzjonijiet metabolici 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-kliewi, 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-hajja (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-riġlejn u žieda malajr fil-piż.

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

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. 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-mediċina.

**5. Kif taħzen Vidaza**

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

Tużax din il-mediċina 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, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek huma responsabbli biex jaħżnu Vidaza. Huma wkoll responsabbli biex jippreparaw u jarmu kwalunkwe Vidaza mhux użat b'mod korrett.

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

*Meta tużah immedjatament*

Ġaladarba s-suspensjoni tkun ġiet ippreparata, din għandha tittiehed fi żmien 45 minuta.

*Meta jintuża aktar tard*

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

Is-suspensjoni għandha tithalla sa 30 minuta qabel tingħata 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 oħra

### X'fih Vidaza

- Is-sustanza attiva hi azacitidine. Kunjett wiehed 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-oħra hi mannitol (E421).

### Kif jidher Vidaza u l-kontenut tal-pakkett

Vidaza hu trab għal suspensjoni għall-injezzjoni abjad u hu fornut f'kunjett tal-ħġieġ li fih 100 mg ta' azacitidine. Kull pakkett fih kunjett wiehed ta' Vidaza.

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

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
L-Irlanda

### Manifattur

Celgene Distribution B.V.  
Orteliuslaan 1000  
3528 BD Utrecht  
L-Olanda

### Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar f'

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

---

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

#### Rakkomandazzjonijiet għal immaniġġjar sigur

Vidaza hu prodott medicinali 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 medicinali 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.

#### Inkompatibilitajiet

Dan il-prodott medicinali m'għandux jithallat ma' prodotti medicinali oħrajn ħlief dawk imsemmija hawn taht (ara "Proċedura tar-Rikostituzzjoni").

### Proċedura tar-rikostituzzjoni

Vidaza 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' azacidine; kunnett(i) ta' ilma għall-injezzjonijiet; ingwanti kirurġiċi mhux sterili; bicċiet tat-tajjar bl-alkoħol; 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-ghatu tal-lastku tal-kunnett ta' azacidine 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' azacidine (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-ghoti 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 ġos-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 titwaħhal 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 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 jerga' jsir f' suspensjoni mill-ġdid immedjament qabel l-ghoti. It-temperatura tas-suspensjoni fil-ħin 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' Vidaza tista' tkun ippreparata immedjament qabel l-użu u s-suspensjoni rikostitwita għandha tingħata fi żmien 45 minuta. Jekk jgħaddu iktar minn 45 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 tinzamm fil-friġġ għal massimu ta' 8 sigħat. Jekk il-ħin 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 tinzamm fil-friġġ għal massimu ta' 22 siegħa. Jekk il-ħin 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-għoti 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.

#### Kalkulazzjoni ta' doża individwali

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

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Tiffiltrax is-suspensjoni wara r-rikostituzzjoni.

Vidaza rikostitwit għandu jkun injettat taħt il-ġilda (daħħal 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 ċm mill-post ta' qabel u qatt f'żoni fejn il-ġilda tkun ratba, imbenġla, hamra, jew iebsa.

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.