

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Vidaza 25 mg/ml pulbere pentru suspensie injectabilă

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține azacitidină 100 mg. După reconstituire, fiecare ml de suspensie conține azacitidină 25 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru suspensie injectabilă.

Pulbere albă liofilizată.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Vidaza este indicat pentru tratamentul pacienților adulți, neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice (TCSH), cu:

- sindroame mielodisplazice (SMD) cu risc intermediar-2 și mare, conform Sistemului Internațional de Punctaj referitor la Prognostic (SIPP),
- leucemie mielomonocitară cronică (LMMC) cu 10-29 % blaști medulari, fără boală mieloproliferativă,
- leucemie acută mieloidă (LAM) cu 20-30 % blaști și linii multiple de diferențiere a displaziei, conform clasificării Organizației Mondiale a Sănătății (OMS),
- LAM cu > 30 % blaști medulari conform clasificării OMS.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Vidaza trebuie inițiat și monitorizat numai sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea medicamentelor chimioterapice. Pacienților trebuie să li se administreze antiemetice ca premedicație pentru greață și a vărsături.

#### Doze

Doza inițială recomandată pentru primul ciclu de tratament, pentru toți pacienții, indiferent de valorile inițiale ale parametrilor hematologici de laborator, este de 75 mg/m<sup>2</sup> de suprafață corporală, injectată subcutanat, zilnic, timp de 7 zile, urmată de o perioadă de pauză de 21 zile (ciclu de tratament de 28 zile).

Se recomandă ca pacienților să li se administreze cel puțin 6 cicluri. Tratamentul trebuie continuat atât timp cât pacientul beneficiază de pe urma tratamentului sau până la progresia bolii.

Pacienții trebuie monitorizați în scopul evaluării răspunsului/toxicității hematologice și toxicității renale (vezi pct. 4.4); poate fi necesară amânarea începerii ciclului următor sau reducerea dozei, după cum este descris mai jos.

### Analize de laborator

Înainte de inițierea tratamentului și înainte de fiecare ciclu terapeutic trebuie investigată funcția hepatică, creatinina serică și bicarbonatul seric. Hemoleucograma completă trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului și de câte ori este necesar pentru monitorizarea răspunsului și toxicității, dar cel puțin înainte de fiecare ciclu terapeutic.

### *Ajustarea dozei ca urmare a toxicității hematologice*

Toxicitatea hematologică este definită ca fiind cel mai mic număr de leucocite/neutrofile obținut într-un anumit ciclu (limita inferioară (minim)), dacă numărul trombocitelor este  $\leq 50,0 \times 10^9/l$  și/sau numărul absolut de neutrofile (NAN) este  $\leq 1 \times 10^9/l$ .

Restabilirea este definită printr-o creștere a liniei (liniilor) celulare la care s-a observat toxicitate hematologică de cel puțin jumătate din diferența dintre numărul minim și numărul inițial plus numărul minim (adică, numărul de celule sanguine la restabilire  $\geq$  numărul minim +  $(0,5 \times [\text{numărul inițial} - \text{numărul minim}]$ ).

*Pacienții fără număr inițial redus de celule sanguine (adică, celule albe sanguine (CAS)  $\geq 3,0 \times 10^9/l$  și număr absolut de neutrofile (NAN)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ; trombocite  $\geq 75,0 \times 10^9/l$ ), înainte primului tratament*

Dacă în urma tratamentului cu Vidaza se observă toxicitate hematologică, următorul ciclu de tratament trebuie amânat până la restabilirea numărului de trombocite și NAN. Dacă restabilirea se obține într-un interval de 14 zile, nu este necesară ajustarea dozei. Dacă restabilirea nu se obține într-un interval de 14 zile, doza trebuie redusă conform tabelului următor. După modificările dozelor, durata ciclului trebuie să revină la 28 zile.

Numărul minim		% dozei în ciclul următor, dacă restabilirea* nu este obținută într-un interval de 14 zile
NAN ( $\times 10^9/l$ )	Trombocite ( $\times 10^9/l$ )	
$\leq 1,0$	$\leq 50,0$	50 %
$> 1,0$	$> 50,0$	100 %

\*Restabilirea = număr  $\geq$  numărul minim +  $(0,5 \times [\text{numărul inițial} - \text{numărul minim}]$ )

*Pacienții cu număr inițial redus de celule sanguine (adică, celule albe sanguine (CAS)  $< 3,0 \times 10^9/l$  sau NAN  $< 1,5 \times 10^9/l$  sau trombocite  $< 75,0 \times 10^9/l$ ) înainte primului tratament*

Dacă în urma tratamentului cu Vidaza scăderea numărului CAS sau NAN sau trombocitelor față de valorile anterioare tratamentului este  $\leq 50$  % sau mai mare de 50 %, dar cu o ameliorare a diferențierii oricărei linii celulare, următorul ciclu nu trebuie amânat și doza nu trebuie ajustată.

Dacă scăderea numărului CAS sau NAN sau trombocitelor este mai mare de 50 % față de valoarea dinaintea tratamentului, fără nicio ameliorare a diferențierii vreunei linii celulare, următorul ciclu de tratament cu Vidaza trebuie amânat până la restabilirea numărului de trombocite și NAN. Dacă restabilirea se obține într-un interval de 14 zile, nu este necesară ajustarea dozei. Dacă restabilirea nu se obține într-un interval de 14 zile, ar trebui determinată celularitatea măduvei osoase. Dacă celularitatea măduvei osoase este  $> 50$  %, doza nu trebuie ajustată. Dacă celularitatea măduvei osoase este  $\leq 50$  %, tratamentul ar trebui amânat și doza redusă conform tabelului următor:

Celularitatea măduvei osoase	% dozei în ciclul următor, dacă restabilirea* nu este obținută într-un interval de 14 zile	
	Restabilire* $\leq 21$ zile	Restabilire* $> 21$ zile
15-50 %	100 %	50 %
$< 15$ %	100 %	33 %

\*Restabilire = număr  $\geq$  numărul minim +  $(0,5 \times [\text{numărul inițial} - \text{numărul minim}]$ )

După modificările dozelor, durata ciclului trebuie să revină la 28 zile.

## Grupe speciale de pacienți

### *Vârstnici*

Nu se recomandă ajustări specifice ale dozei la vârstnici. Monitorizarea funcției renale poate fi utilă, deoarece este mai probabil ca pacienții vârstnici să prezinte o reducere a funcției renale.

### *Pacienți cu insuficiență renală*

Azacitidina poate fi administrată pacienților cu insuficiență renală fără o ajustare a dozei inițiale (vezi pct. 5.2). Dacă apar scăderi inexplicabile ale valorilor bicarbonatului seric sub 20 mmol/l, doza trebuie redusă cu 50 % în ciclul următor. Dacă apar creșteri inexplicabile ale valorilor creatininei serice sau azotului ureic sanguin (BUN) de  $\geq 2$  ori peste valorile inițiale și peste limita superioară a valorilor normale (LSVN), următorul ciclu trebuie amânat până când valorile revin la normal sau la nivelul inițial și doza trebuie redusă cu 50 % în următorul ciclu de tratament (vezi pct. 4.4).

### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

Nu s-au efectuat studii specifice la pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4). Pacienții cu insuficiență hepatică severă trebuie monitorizați atent pentru observarea evenimentelor adverse. Nu se recomandă modificări specifice ale dozei inițiale la pacienții cu insuficiență hepatică înaintea inițierii tratamentului; modificările ulterioare ale dozelor trebuie să se bazeze pe valorile de laborator hematologice. Vidaza este contraindicat la pacienții cu tumori hepatice maligne avansate (vezi pct. 4.3 și 4.4).

### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Vidaza la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 17 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

## Mod de administrare

Suspensia reconstituită de Vidaza trebuie injectată subcutanat la nivelul părții superioare a brațului, coapsei sau abdomenului. Locul injecțiilor trebuie schimbat. Injecțiile noi trebuie administrate la o distanță de cel puțin 2,5 cm de locul anterior și niciodată în zone sensibile, învinețite, înroșite sau indurate.

După reconstituire, suspensia nu trebuie filtrată. Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Tumori hepatice maligne avansate (vezi pct. 4.4).

Alăptarea (vezi pct. 4.6).

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### Toxicitate hematologică

Tratamentul cu azacitidină este asociat cu anemie, neutropenie și trombocitopenie, mai ales pe perioada primelor 2 cicluri (vezi pct. 4.8). Hemoleucograma completă trebuie efectuată de câte ori este necesar pentru monitorizarea răspunsului și a toxicității, dar cel puțin înaintea fiecărui ciclu de tratament. După administrarea dozei recomandate pentru primul ciclu, doza pentru ciclurile următoare trebuie redusă sau administrarea acesteia trebuie amânată pe baza numărului minim și răspunsului hematologic (vezi pct. 4.2). Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze imediat episoadele febrile. De asemenea, se recomandă ca pacienții și medicii să acorde atenție semnelor și simptomelor unei hemoragii.

### Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii specifice la pacienți cu insuficiență hepatică. S-a raportat comă hepatică progresivă și deces la pacienții cu masă tumorală extinsă din cauza bolii metastatice în timpul tratamentului cu azacitidină, în special la pacienții cu valori inițiale ale albuminei serice < 30 g/l. Azacitidina este contraindicată la pacienții cu tumori hepatice maligne avansate (vezi pct. 4.3).

### Insuficiență renală

La pacienții cărora li s-a administrat azacitidină intravenos în asociere cu alte medicamente chimioterapice, s-au raportat tulburări renale, de la valori crescute ale creatininemiei până la insuficiență renală și deces. În plus, 5 pacienți cu leucemie mieloidă cronică (LMC) cărora li s-au administrat azacitidină și etopozidă au prezentat acidoză tubulară renală, definită prin scăderea valorilor bicarbonatului seric < 20 mmol/l în asociere cu alcalinizarea urinei și hipokaliemie (potasiu seric < 3 mmol/l). Dacă apar scăderi inexplicabile ale bicarbonatului seric (< 20 mmol/l) sau creșteri ale creatininei serice sau ale BUN, doza trebuie redusă sau administrarea trebuie amânată (vezi pct. 4.2).

Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze imediat profesioniștilor din domeniul sănătății oliguria și anuria.

Deși nu s-au observat diferențe relevante din punct de vedere clinic ale frecvenței reacțiilor adverse la subiecții cu funcție renală normală comparativ cu cei cu insuficiență renală, pacienții cu insuficiență renală trebuie monitorizați atent pentru observarea toxicității, deoarece azacitidina și/sau metaboliții acesteia sunt excretați în principal prin rinichi (vezi pct. 4.2).

### Analize de laborator

Înainte de inițierea tratamentului și înainte fiecărui ciclu terapeutic trebuie investigată funcția hepatică, creatinina serică și bicarbonatul seric. Hemoleucograma completă trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului și de câte ori este necesar pentru monitorizarea răspunsului și toxicității, dar cel puțin înainte fiecărui ciclu terapeutic, vezi, de asemenea, pct. 4.8.

### Afecțiuni cardiace și pulmonare

Pacienții cu antecedente de insuficiență cardiacă congestivă severă, cardiopatie instabilă din punct de vedere clinic sau afecțiuni pulmonare au fost excluși din studiile pivot de înregistrare (AZA PH GL 2003 CL 001 și AZA-AML-001) și, prin urmare, siguranța și eficacitatea azacitidinei nu au fost stabilite la acești pacienți. Datele recente provenite dintr-un studiu clinic la pacienți cu antecedente cunoscute de boală cardiovasculară sau pulmonară au evidențiat o creștere semnificativă a incidenței evenimentelor cardiace asociată cu administrarea de azacitidina (vezi pct. 4.8). Prin urmare, se recomandă precauție la prescrierea azacitidinei la acești pacienți. Trebuie luată în considerare evaluarea cardiopulmonară înainte de tratament și pe durata tratamentului.

### Fasceită necrozantă

S-au raportat cazuri de fasceită necrozantă, inclusiv letale, la pacienții tratați cu Vidaza. La pacienții care dezvoltă fasceită necrozantă, tratamentul cu Vidaza trebuie întrerupt și trebuie inițiat în cel mai scurt timp tratamentul adecvat.

### Sindromul de liză tumorală

Pacienții cu risc de a dezvolta sindromul de liză tumorală sunt cei care prezintă înainte de tratament o încărcătură tumorală mare. Acești pacienți trebuie monitorizați strict și trebuie luate măsurile de precauție corespunzătoare.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Pe baza studiilor *in vitro*, metabolizarea azacitidinei nu pare a fi mediată de izoenzimele citocromului P450 (CYP), UDP- glucuronozil transferaze (UGT), sulfotransferaze (SULT) și glutation-transferaze (GST). În consecință, interacțiunile *in vivo* legate de aceste enzime sunt considerate puțin probabile.

Efecte inhibitorii sau inductoare semnificative din punct de vedere clinic ale azacitidinei asupra enzimelor citocromului P450 sunt puțin probabile (vezi pct. 5.2).

Nu s-au efectuat studii clinice specifice privind interacțiunile medicamentoase cu azacitidina.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Femei aflate la vârsta fertilă/ Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă și bărbații trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și până la 3 luni după tratament.

##### Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea azacitidinei la gravide. Studiile la șoareci au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Considerând rezultatele studiilor la animale și mecanismul său de acțiune, azacitidina nu trebuie utilizată pe perioada sarcinii, în special în timpul primului trimestru, decât dacă este absolut necesar. În fiecare caz în parte trebuie evaluate avantajele tratamentului în raport cu riscul posibil pentru făt.

##### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă azacitidina/metaboliții acesteia sunt excretați în laptele uman. Din cauza posibilității apariției unor reacții adverse grave la sugar, alăptarea este contraindicată în timpul terapiei cu azacitidină.

##### Fertilitatea

Nu există date despre efectul azacitidinei asupra fertilității la om. La animale, au fost observate reacții adverse asociate cu utilizarea azacitidinei asupra fertilității la masculi (vezi pct. 5.3). Bărbaților trebuie să li se recomande să evite conceperea unui copil în timpul tratamentului și să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și până la 3 luni după tratament. Înaintea inițierii tratamentului, pacienților de sex masculin trebuie să li se recomande consiliere în privința conservării spermei.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Azacitidina are influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. S-a raportat oboseală în cazul administrării azacitidinei. În consecință, se recomandă precauție la conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

*Populație adultă cu SMD, LMMC și LAM (20-30 % blasti medulari)*

La 97 % din pacienți au apărut reacții adverse considerate a fi posibil sau probabil legate de administrarea Vidaza.

Reacțiile adverse grave cele mai frecvente observate în studiul principal (AZA PH GL 2003 CL 001) au inclus neutropenie febrilă (8,0 %) și anemie (2,3 %), care au fost raportate și în studiile de asistență (CALGB 9221 și CALGB 8921). Alte reacții adverse grave din cadrul acestor 3 studii au inclus infecții precum septicemie neutropenică (0,8 %) și pneumonie (2,5 %) (unele finalizate cu deces), trombocitopenie (3,5 %), reacții de hipersensibilitate (0,25 %) și evenimente adverse hemoragice (cum este hemoragia cerebrală [0,5 %], hemoragia gastrointestinală [0,8 %] și hemoragia intracraniană [0,5 %]).

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în cadrul tratamentului cu azacitidină au fost reacții adverse hematologice (71,4 %), inclusiv trombocitopenie, neutropenie și leucopenie (de regulă, de grad 3-4), evenimente adverse gastrointestinale (60,6 %), inclusiv greață, vărsături (de regulă, de grad 1-2) sau reacții la locul injectării 77,1 %; de regulă de grad 1-2).

*Populație adultă cu vârsta de 65 de ani sau peste cu LAM cu > 30 % blaști medulari*

Reacțiile adverse grave cele mai frecvente ( $\geq 10\%$ ) observate în legătură cu AZA-AML-001 în cadrul grupului de tratament cu azacitidină au inclus neutropenie febrilă (25,0 %), pneumonie (20,3 %) și febră (10,6 %). Alte reacții adverse grave raportate mai puțin frecvent în cadrul grupului de tratament cu azacitidină au inclus septicemie (5,1 %), anemie (4,2 %), septicemie neutropenică (3,0 %), infecții de tract urinar (3,0 %), trombocitopenie (2,5 %), neutropenie (2,1 %), celulită (2,1 %), amețelă (2,1 %) și dispnee (2,1 %).

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent ( $\geq 30\%$ ) în cadrul tratamentului cu azacitidină au fost reacțiile gastrointestinale, inclusiv constipație (41,9 %), greață (39,8 %) și diaree (36,9 %) (de regulă, de grad 1-2), tulburările cu caracter general și reacțiile la locul administrării, inclusiv febră (37,7 %; de regulă, de grad 1-2) și reacțiile hematologice, inclusiv neutropenie febrilă (32,2 %) și neutropenie (30,1 %), (de regulă, de grad 3-4).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 1 de mai jos conține reacțiile adverse asociate cu tratamentul cu azacitidină, obținute din studiile clinice principale în SMD și LAM și din supravegherea după punerea medicamentului pe piață.

Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Reacțiile adverse sunt prezentate în tabelul de mai jos în funcție de cea mai mare frecvență observată în orice studiu clinic principal.

**Tabelul 1: Reacții adverse raportate la pacienți cu SMD sau LAM tratați cu azacitidină (studii clinice și post-comercializare)**

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>	<b>Cu frecvență necunoscută</b>
<b>Infecții și infestări</b>	pneumonie* (inclusiv bacteriană, virală și micotică), rinofaringită	septicemie* (inclusiv bacteriană, virală și micotică), septicemie neutropenică*, infecții ale tractului respirator (inclusiv infecție a căilor respiratorii superioare și bronșită), infecții de tract urinar, celulită, diverticulită, infecție micotică la nivelul cavității bucale, sinuzită, faringită, rinită, herpes simplex, infecție a pielii			faseită necrozantă*
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	neutropenie febrilă*, neutropenie, leucopenie, trombocitopenie, anemie	pancitopenie*, insuficiență medulară			
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>			reacții de hipersensibilitate		
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	anorexie, apetit scăzut, hipokaliemie	deshidratare		sindrom de liză tumorală	
<b>Tulburări psihice</b>	insomnie	stare confuzională, anxietate			
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	amețeală, cefalee	hemoragie intracraniană*, sincopă, somnolență, letargie			



<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>	<b>Cu frecvență necunoscută</b>
<b>Tulburări oculare</b>		hemoragie oculară, hemoragie conjunctivală			
<b>Tulburări cardiace</b>		efuziune pericardică	pericardită		
<b>Tulburări vasculare</b>		hipotensiune arterială*, hipertensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică, hematom			
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	dispnee, epistaxis	efuziune pleurală, dispnee de efort, durere faringolaringiană		boală pulmonară interstițială	
<b>Tulburări gastrointestinale</b>	diaree, vărsături, constipație, greață, durere abdominală (inclusiv disconfort în partea superioară și disconfort abdominal)	hemoragie gastrointestinală* (inclusiv hemoragie la nivelul cavității bucale), hemoragie hemoroidală, stomatită, gingivoragie, dispepsie			
<b>Tulburări hepatobiliare</b>			insuficiență hepatică*, comă hepatică progresivă		
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	peteșii, prurit (inclusiv prurit generalizat), erupții cutanate tranzitorii, echimoză	purpură, alopecie, urticarie, eritem, erupții cutanate tranzitorii maculare	dermatoză neutrofilă febrilă acută, piodermită gangrenoasă		
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	artralgie, durere musculo-scheletică (inclusiv durere la nivelul spatelui, oaselor și extremităților)	spasme musculare, mialgie			
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>		insuficiență renală*, hematurie, valori crescute ale creatininemiei	acidoză tubulară renală		

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	febră*, fatigabilitate, astenie, durere toracică, eritem la locul injectării, durere la locul injectării, reacții (nespecificate) la locul injectării	contuzie, hematom, indurație, erupție cutanată tranzitorie, prurit, inflamație, modificări de culoare, nodul și hemoragie (la locul injectării), stare generală de rău, frisoane, hemoragie la locul de introducere a cateterului		necroză la locul injectării (la locul injectării)	
<b>Investigații diagnostice</b>	scădere ponderală				

\* = au fost raportate rare cazuri fatale

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### *Reacții adverse hematologice*

Reacțiile adverse hematologice asociate cu tratamentul cu azacitidină raportate cel mai frecvent ( $\geq 10\%$ ) includ anemie, trombocitopenie, neutropenie, neutropenie febrilă și leucopenie, de regulă de grad 3 sau 4. Riscul ca aceste evenimente adverse să apară este mai mare pe perioada primelor 2 cicluri, după care ele vor apărea cu o frecvență mai redusă la pacienții cu funcție hematologică restabilită. Majoritatea reacțiilor adverse hematologice au fost controlate prin monitorizarea de rutină a hemoleucogramei complete și prin întârzierea administrării azacitidinei în ciclul următor, profilaxie cu antibiotice și/sau tratament de susținere cu factori de creștere (cum este G-CSF) în cazul unei neutropenii și transfuzii în cazul anemiei sau trombocitopeniei, după caz.

##### *Infecții*

Mielosupresia poate duce la neutropenie și la un risc crescut de infecție. La pacienții cărora li s-a administrat azacitidină s-au raportat reacții adverse grave, cum sunt septicemie, inclusiv septicemie neutropenică și pneumonie, unele finalizate cu deces. Infecțiile pot fi controlate prin administrarea de medicamente antiinfecțioase la care se adaugă tratament de susținere cu factor de creștere (cum este G-CSF) pentru neutropenie.

##### *Hemoragii*

La pacienții cărora li se administrează azacitidină pot apărea hemoragii. S-au raportat reacții adverse grave cum sunt hemoragie gastrointestinală și hemoragie intracraniană. Semnele și simptomele de hemoragie trebuie monitorizate la pacienți, în special la cei cu trombocitopenie preexistentă sau asociată tratamentului.

##### *Hipersensibilitate*

La pacienții cărora li s-a administrat azacitidină s-au raportat reacții grave de hipersensibilitate. În cazul reacțiilor de tip anafilactic, tratamentul cu azacitidină trebuie întrerupt imediat și se va iniția un tratament simptomatic adecvat.

#### *Reacții adverse cutanate și ale țesutului subcutanat*

Majoritatea reacțiilor adverse cutanate și ale țesutului subcutanat au apărut la locul injectării. În studiile pivot, niciuna dintre aceste reacții adverse nu a dus la oprirea tratamentului cu azacitidină sau la reducerea dozei de azacitidină. Majoritatea reacțiilor adverse au apărut în timpul primelor 2 cicluri și au avut o tendință de scădere pe perioada ciclurilor ulterioare. Reacțiile adverse subcutanate, cum sunt erupții cutanate tranzitorii/inflamație/prurit la locul injectării, erupții cutanate tranzitorii, eritem și leziuni cutanate, pot necesita un tratament concomitent cu medicamente cum sunt antihistaminice, corticosteroizi și antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Aceste reacții cutanate trebuie luate în considerare diferit față de infecțiile țesuturilor moi, care apar uneori la locul injectării. Ulterior punerii pe piață s-au raportat infecții ale țesuturilor moi, inclusiv celulită și fascită necrozantă, în cazuri rare cauzatoare de deces, în asocieri cu azacitidina. Pentru tratamentul clinic al reacțiilor adverse infecțioase, vezi pct. 4.8 Infecții.

#### *Reacții adverse gastrointestinale*

Reacțiile adverse gastrointestinale asociate tratamentului cu azacitidină raportate cel mai frecvent au inclus constipație, diaree, greață și vărsături. Aceste reacții adverse au fost tratate simptomatic, cu antiemetice împotriva stării de greață și vărsăturilor, antidiareice împotriva diareei și laxative și/sau emoliente împotriva constipației.

#### *Reacții adverse renale*

S-au raportat tulburări renale, variind de la valori crescute ale creatininemiei și hematurie la acidoză tubulară renală, insuficiență renală și deces la pacienții tratați cu azacitidină (vezi pct. 4.4).

#### *Reacții adverse hepatice*

La pacienții cu masă tumorală extinsă din cauza bolii metastatice s-au raportat insuficiență hepatică, comă hepatică progresivă și deces în timpul tratamentului cu azacitidină (vezi pct. 4.4).

#### *Evenimente cardiace*

Datele provenite dintr-un studiu clinic ce a permis înrolarea pacienților cu antecedente cunoscute de boală cardiovasculară sau pulmonară au evidențiat o creștere semnificativă a incidenței evenimentelor cardiace la pacienții diagnosticați recent cu leucemie acută mieloidă, tratați cu azacitidină (vezi pct. 4.4).

#### *Vârșnici*

Sunt disponibile informații limitate cu privire la siguranța azacitidinei la pacienții cu vârsta  $\geq 85$  ani (date provenind de la 14 [5,9 %] pacienți cu vârsta  $\geq 85$  ani din cadrul studiului AZA-AML-001).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în **Anexa V**

## **4.9 Supradozaj**

În timpul studiilor clinice s-a raportat un caz de supradozaj cu azacitidină. Un pacient a prezentat diaree, greață și vărsături după administrarea unei doze intravenoase unice de aproximativ 290 mg/m<sup>2</sup>, aproape de 4 ori mai mare decât doza inițială recomandată.

În cazul supradozajului, pacientul trebuie monitorizat prin efectuarea hemoleucogramei corespunzătoare și trebuie să i se administreze tratament de susținere, dacă este necesar. Nu se cunoaște un antidot specific pentru supradozajul cu azacitidină.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, analogi ai pirimidinei; codul ATC: L01BC07

#### Mecanism de acțiune

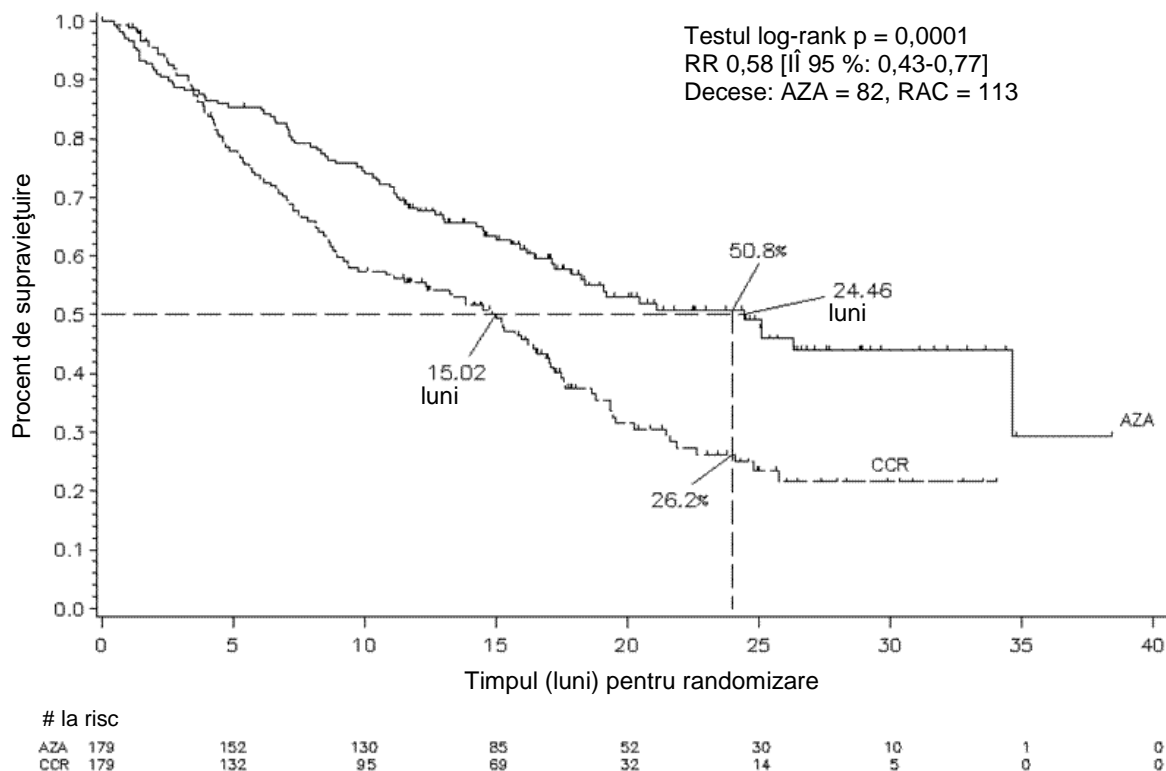
Se consideră că azacitidina își exercită efectele antineoplazice prin mecanisme multiple, incluzând citotoxicitatea asupra celulelor hematopoietice anormale la nivelul măduvei osoase și hipometilarea ADN-ului. Efectele citotoxice ale azacitidinei se pot datora unor mecanisme multiple, cum sunt inhibarea sintezei ADN-ului, ARN-ului și proteinelor, încorporarea în ARN și ADN și activarea mecanismelor de distrugere a ADN-ului. Celulele neproliferative sunt relativ insensibile la azacitidină. Încorporarea azacitidinei în ADN determină inactivarea ADN metil-transferazelor, determinând hipometilarea ADN-ului. Hipometilarea ADN-ului, respectiv a genelor metilate aberant, implicate în reglarea normală a ciclului celular și în mecanismele de diferențiere și moarte celulară poate determina re-exprimarea genelor și restabilirea funcțiilor de supresie a cancerului la nivelul celulelor tumorale. Nu s-a stabilit importanța relativă a hipometilării ADN-ului în raport cu citotoxicitatea sau cu alte activități ale azacitidinei, din perspectiva rezultatelor clinice.

#### Eficacitate și siguranță clinică

*Populație adultă (SMD, LMMC și LAM [20-30% blaști medulari])*

Eficacitatea și siguranța utilizării Vidaza au fost studiate într-un studiu comparativ de fază 3, internațional, multicentric, controlat, deschis, randomizat, cu grup paralel, (AZA PH GL 2003 CL 001), la pacienți adulți cu: SMD cu risc intermediar-2 și mare, conform Sistemului Internațional de Punctaj referitor la Prognostic (SIPP), anemie refractară cu exces de blaști (AREB), anemie refractară cu exces de blaști în transformare (AREB-T) și leucemie mielomonocitară cronică modificată (LMMCm), conform sistemului de clasificare Francez, American, Britanic (FAB). Pacienții cu AREB-T (21-30 % blaști) sunt considerați în prezent pacienți cu LAM, conform sistemului curent de clasificare al OMS. Azacitidina în asociere cu cel mai bun tratament de susținere (CMBTS) (n = 179) a fost comparată cu regimurile de asistență convențională (RAC). RAC au cuprins numai CMBTS (n = 105), citarabină în doză mică în asociere cu CMBTS (n = 49) sau chimioterapie de inducție standard în asociere cu CMBTS (n = 25). Înaintea randomizării, pacienții au fost preselecțai de către medic pentru unul dintre cele 3 RAC. Pacienților li s-a administrat regimul pentru care au fost preselecțai dacă nu au fost randomizați pentru Vidaza. Din criteriile de includere a făcut parte solicitarea ca pacienții să aibă un scor de performanță conform Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0-2. Pacienții cu SMD secundare au fost excluși din studiu. Criteriul final (end-point-ul) principal al studiului a fost supraviețuirea globală. Vidaza a fost administrat subcutanat în doză de 75 mg/m<sup>2</sup> zilnic, timp de 7 zile, urmată de o perioadă de pauză de 21 zile (ciclu de tratament de 28 zile), cu o mediană de 9 cicluri (interval = 1-39) și o medie de 10,2 cicluri. În cadrul populației în intenție de tratament (IDT), vârsta mediană a fost de 69 ani (cu limite între 38-88 ani).

În analiza IDT la 358 pacienți (179 pacienți cu azacitidină și 179 cu RAC), tratamentul cu Vidaza a determinat o supraviețuire mediană de 24,46 luni față de 15,02 luni pentru cei cărora li s-a administrat tratament cu RAC; o diferență de 9,4 luni, valoare p a testului log-rank stratificat de 0,0001. Riscul relativ pentru efectul tratamentului a fost de 0,58 (ÎI 95 %: 0,43; 0,77). Rata de supraviețuire după doi ani a fost de 50,8 % la pacienții cărora li s-a administrat azacitidină față de 26,2 % la pacienții cărora li s-a administrat RAC (p < 0,0001).



CHEIE: AZA = azacitidină; RAC = regimuri de asistență convențională; Î = interval de încredere; RR = riscul relativ

Beneficiile Vidaza în privința supraviețuirii au fost consistente, indiferent de opțiunea terapeutică RAC (numai CMBTS, citarabină în doză mică în asociere cu CMBTS sau chimioterapie standard de inducție în asociere cu CMBTS), utilizată în grupul de control.

La analiza subgrupurilor citogenetice SIPP, observații similare în privința supraviețuirii globale mediane au fost făcute în toate grupurile (bună, intermediară, cu citogenetică redusă, incluzând monosomia 7).

La analiza subgrupurilor de vârstă, s-a observat o creștere a supraviețuirii globale mediane la toate grupurile (< 65 ani, ≥ 65 ani și ≥ 75 ani).

Tratamentul cu Vidaza a fost asociat cu un timp median până la deces sau transformare în LAM de 13,0 luni, față de 7,6 luni pentru cei cărora li s-a administrat tratament RAC, o ameliorare de 5,4 luni cu o valoare p a testului log-rank stratificat de 0,0025.

Tratamentul cu Vidaza a fost asociat, de asemenea, cu o reducere a citopeniilor și simptomelor asociate acestora. Tratamentul cu Vidaza a dus la o scădere a necesarului de transfuzii de eritrocite și trombocite. 45,0 % dintre pacienții inițial dependenți de transfuzia cu eritrocite din grupul cu azacitidină au devenit independenți față de transfuzia cu eritrocite în timpul tratamentului, în comparație cu 11,4 % dintre pacienți în grupele RAC asociate (o diferență semnificativă statistic ( $p < 0,0001$ ) de 33,6 % (Î 95 %: 22,4; 44,6). La pacienții care la momentul inițial erau dependenți de transfuzia cu eritrocite și au devenit independenți, durata mediană a independenței față de transfuzia cu eritrocite a fost de 13 luni în grupul cu azacitidină.

Răspunsul a fost evaluat de către investigator sau de către Comisia Independentă de Evaluare (CIE). Răspunsul global (remisie completă [RC] + remisie parțială [RP]) determinat de către investigator a fost de 29 % în grupul cu azacitidină și de 12 % în grupele RAC asociate ( $p = 0,0001$ ). Răspunsul global (RC + RP) determinat de către CIE în studiul AZA PH GL 2003 CL 001 a fost de 7 % (12/179) în grupul cu azacitidină în comparație cu 1 % (2/179) în grupele RAC asociate ( $p = 0,0113$ ). Diferențele dintre evaluările răspunsului de către CIE, respectiv de către investigator, au fost o consecință a utilizării criteriilor Grupului Internațional de Lucru (GIL) care impun ameliorări ale numărului de celule sanguine din sângele periferic și menținerea acestor ameliorări timp de cel puțin 56 zile. S-a demonstrat, de asemenea, un beneficiu privind supraviețuirea la pacienții care nu au prezentat un răspuns complet/parțial în urma tratamentului cu azacitidină. Ameliorarea hematologică (majoră sau minoră), determinată de către CIE, a fost obținută la 49 % dintre pacienții cărora li s-a administrat azacitidină în comparație cu 29 % dintre pacienții în grupele RAC asociate ( $p < 0,0001$ ).

La pacienții cu una sau mai multe anomalii citogenetice la momentul inițial, procentul pacienților cu un răspuns citogenetic major a fost similar în grupele cu azacitidină și grupele RAC asociate. Răspunsul citogenetic minor a fost semnificativ mai mare din punct de vedere statistic ( $p = 0,0015$ ) la grupul cu azacitidină (34 %) în comparație cu grupule RAC asociate (10 %).

#### *Populație adultă cu vârsta de 65 de ani sau peste cu LAM cu > 30 % blaști medulari*

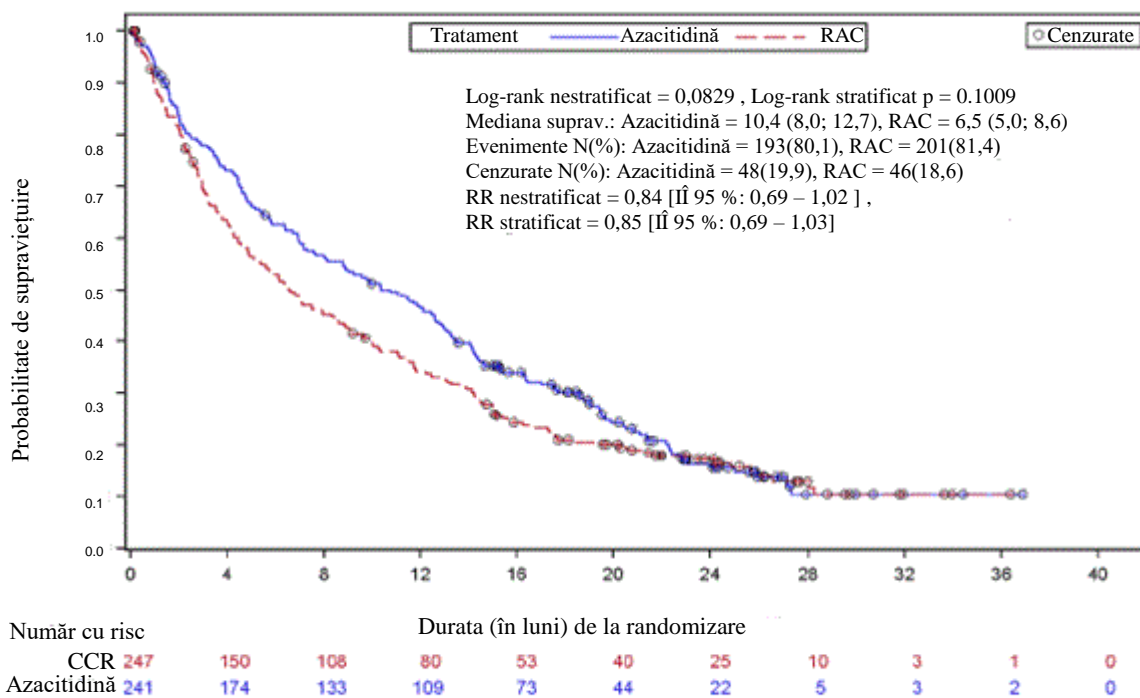
Rezultatele prezentate mai jos se referă la populația în intenție de tratament inclusă în cadrul studiului AZA-AML-001 (vezi pct. 4.1 pentru indicația aprobată).

Eficacitatea și siguranța Vidaza au fost studiate într-un studiu de fază 3, cu grupuri paralele, în regim deschis, controlat, multicentric, internațional, efectuat la pacienți cu vârsta de 65 de ani sau peste, cu LAM de novo sau secundar, diagnosticat recent, cu > 30 % blaști medulari conform clasificării OMS, care nu au fost eligibili pentru TCSH. Administrarea de Vidaza în asociere cu cel mai bun tratament de susținere (CMBTS) ( $n=241$ ) a fost comparată cu regimurile de asistență convențională (RAC). RAC au cuprins CMBTS în monoterapie ( $n=45$ ), citarabină în doză mică în asociere cu CMBTS ( $n=158$ ) sau chimioterapie intensivă standard cu citarabină și antraciclina în asociere cu CMBTS ( $n=44$ ). Înaintea randomizării, pacienții au fost preselecțai de către medic pentru unul dintre cele 3 RAC. Dacă nu au fost randomizați pentru Vidaza, pacienților li s-a administrat regimul pentru care au fost preselecțai. Printre criteriile de includere s-a numărat cerința ca pacienții să aibă o stare de performanță ECOG de 0-2 și anomalii citogenetice cu risc mediu sau scăzut. Criteriul final principal de evaluare al studiului a fost supraviețuirea globală.

Vidaza a fost administrat subcutanat în doză de 75 mg/m<sup>2</sup>/zi timp de 7 zile, urmate de o perioadă de repaus de 21 zile (ciclu de tratament de 28 zile), cu o mediană de 6 cicluri (interval: 1-28); pacienții cărora li s-a administrat CMBTS în monoterapie au avut o mediană de 3 cicluri (interval: 1-20), pacienții cărora li s-a administrat citarabină în doză mică au avut o mediană de 4 cicluri (interval 1-25) și pacienții cărora li s-a administrat chimioterapie intensivă standard au avut o mediană de 2 cicluri (interval: 1-3, ciclul de inducție plus 1 sau 2 cicluri de consolidare).

Parametrii individuali inițiali au fost comparabili între grupul tratat cu Vidaza și cel cu RAC. Vârsta mediană a subiecților a fost de 75 ani (interval: 64-91 ani), 75,2 % au fost de rasă caucaziană și 59,0 % bărbați. La vizita inițială, 60,7 % au fost clasificați ca având LAM, dacă nu s-a specificat altfel, 32,4 % ca având LAM cu modificări asociate cu mielodisplazia, 4,1 % ca având neoplasme mieloido asociate cu tratamentul și 2,9 % ca având anomalii genetice recurente conform clasificării OMS.

În analiza IDT la 488 de pacienți (241 tratați cu Vidaza și 247 din grupul RAC), tratamentul cu Vidaza a fost asociat cu o supraviețuire mediană de 10,4 luni comparativ cu 6,5 luni pentru cei cărora li s-a administrat tratament cu RAC, o diferență de 3,8 luni, cu o valoare  $p$  a testului log-rank stratificat de 0,1009 (bilateral). Riscul relativ pentru efectul tratamentului a fost de 0,85 (ÎI 95 % = 0,69; 1,03). Rata de supraviețuire după un an a fost de 46,5 % la pacienții cărora li s-a administrat Vidaza, față de 34,3 % la pacienții cărora li s-a administrat RAC.



Modelul Cox PH ajustat pentru valorile inițiale ale factorilor de prognostic prespecificați a definit un risc relativ pentru Vidaza, comparativ cu RAC, de 0,80 (ÎI 95% = 0,66, 0,99; p = 0,0355).

În plus, deși studiul nu a fost conceput pentru a avea puterea de a demonstra o diferență semnificativă din punct de vedere statistic la comparația între grupul de tratament cu azacitidină și cel cu RAC preselectat, durata supraviețuirii la pacienții tratați cu Vidaza a fost mai mare comparativ cu cea a opțiunilor de tratament RAC cu CMBTS în monoterapie și citarabină în doză mică în asocieră cu CMBTS, și a fost similară comparativ cu cea a chimioterapiei intensive standard în asocieră cu CMBTS.

În toate subgrupurile prespecificate de vârstă [ $< 75$  ani și  $\geq 75$  ani], sex, rasă, stare de performanță ECOG (0 sau 1 și 2), risc citogenetic de referință (mediu și scăzut), regiune geografică, clasificare OMS a LAM (inclusiv LAM cu modificări asociate cu mielodisplazia), valoare inițială a leucocitelor ( $\leq 5 \times 10^9/l$  și  $> 5 \times 10^9/l$ ), valoare inițială a blaștilor medulari ( $\leq 50\%$  și  $> 50\%$ ) și antecedente de SMD], a existat o tendință de supraviețuire globală favorabilă pentru Vidaza. În cadrul a câteva subgrupuri prespecificate, riscul relativ pentru supraviețuirea globală a atins semnificația statistică, incluzând pacienții cu risc citogenetic redus, pacienții cu LAM cu modificări asociate cu mielodisplazia, pacienții cu vârsta  $< 75$  ani, pacienții de sex feminin și pacienții caucazieni.

Răspunsurile hematologice și citogenetice au fost evaluate de către investigator și de către Comisia Independentă de Evaluare (CIE), obținându-se rezultate similare. Răspunsul global (remisiune completă [CR] + remisiune completă cu recuperare incompletă a trombocitelor [CRi]) determinat de către CIE a fost de 27,8% în grupul de tratament cu Vidaza și de 25,1% în grupul de tratament cu RAC asociate (p = 0,5384). La pacienții care au obținut CR sau CRi, valoarea mediană a duratei remisiunii a fost de 10,4 luni (ÎI 95% = 7,2; 15,2) la subiecții cărora li s-a administrat Vidaza și de 12,3 luni (ÎI 95% = 9,0; 17,0) la subiecții cărora li s-au administrat RAC. S-a demonstrat, de asemenea, un beneficiu privind supraviețuirea la pacienții care nu au prezentat un răspuns complet în urma tratamentului cu Vidaza, comparativ cu tratamentul cu RAC.

Tratamentul cu Vidaza a ameliorat numărul de celule sanguine din sângele periferic și a dus la o nevoie redusă de transfuzii de eritrocite și trombocite. S-a considerat că un pacient este dependent de transfuzii de eritrocite sau trombocite la vizita inițială dacă subiectului i s-au administrat una sau mai multe transfuzii de eritrocite sau trombocite într-un interval de 56 de zile (8 săptămâni) sau, respectiv, înainte de randomizare. S-a considerat că un pacient este independent de transfuzii de eritrocite sau trombocite pe durata tratamentului dacă acestuia nu i-au fost administrate transfuzii de eritrocite sau trombocite timp de 56 de zile consecutive, sau, respectiv, în perioada de raportare.

Dintre pacienții din grupul de tratament cu Vidaza care au fost dependenți de transfuzii de eritrocite la vizita inițială, 38,5 % (ÎÎ 95 % = 31,1; 46,2) au devenit independenți de transfuzii de eritrocite pe perioada tratamentului, comparativ cu 27,6 % (ÎÎ 95 % = 20,9; 35,1) dintre pacienții din grupurile cu RAC asociate. La pacienții care au fost dependenți de transfuzii de eritrocite la vizita inițială și au devenit independenți de transfuzii pe perioada tratamentului, durata mediană a independenței de transfuzii de eritrocite a fost de 13,9 luni în grupul de tratament cu Vidaza și nu a fost atinsă în grupul cu RAC.

Dintre pacienții din grupul de tratament cu Vidaza care au fost dependenți de transfuzii de trombocite la vizita inițială, 40,6 % (ÎÎ 95 % = 30,9; 50,8) au devenit independenți de transfuzii de trombocite pe perioada tratamentului, comparativ cu 29,3 % (ÎÎ 95 % = 19,7; 40,4) dintre pacienții din grupurile cu RAC asociate. La pacienții care au fost dependenți de transfuzii de trombocite la vizita inițială și au devenit independenți de transfuzii pe perioada tratamentului, durata mediană a independenței de transfuzii de trombocite a fost de 10,8 luni în grupul de tratament cu Vidaza și de 19,2 luni la grupul cu RAC.

Calitatea vieții din punct de vedere al stării de sănătate (HRQoL) a fost evaluată cu ajutorul Chestionarului privind calitatea vieții al Organizației Europene pentru Cercetarea și Tratamentul Cancerului (EORTC QLQ-C30). Datele despre HRQoL au putut fi analizate pentru un subset al populației totale a studiului. Deși există limitări ale analizelor, datele disponibile sugerează că pacienții nu suferă o deteriorare semnificativă a calității vieții pe durata tratamentului cu Vidaza.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

După administrarea subcutanată a unei doze unice de 75 mg/m<sup>2</sup>, azacitidina a fost absorbită rapid, concentrațiile plasmatice maxime de 750 ± 403 ng/ml fiind înregistrate la 0,5 ore după injectare (primul punct de prelevare). Biodisponibilitatea absolută a azacitidinei administrată subcutanat în comparație cu azacitidina administrată intravenos (doze unice de 75 mg/m<sup>2</sup>) a fost de aproximativ 89 %, pe baza ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC).

Aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp și concentrațiile plasmatice maxime (C<sub>max</sub>) ale azacitidinei administrate subcutanat au fost aproximativ proporționale în cadrul intervalului de doze cuprins între 25 și 100 mg/m<sup>2</sup>.

### Distribuție

În urma administrării pe cale intravenoasă, volumul mediu de distribuție a fost de 76 ± 26 l și clearance-ul sistemic de 147 ± 47 l/oră.

### Metabolizare

Pe baza studiilor *in vitro*, metabolizarea azacitidinei nu pare a fi mediată de izoenzimele citocromului P450 (CYP), UDP- glucuronozil transferaze (UGT), sulfotransferaze (SULT) și glutatation-transferaze (GST).



Azacididina este supusă hidrolizei spontane și dezaminării mediate de citidin-dezaminază. În fracțiunile hepatice umane S9, formarea metabolitelor a fost independentă de NADPH, ceea ce presupune faptul că metabolizarea azacididinei nu este mediată de izoenzimele citocromului P450. Un studiu *in vitro* cu azacididină în culturi de hepatocite umane indică faptul că la concentrații între 1,0 μM și 100 μM (adică, până la aproximativ 30 ori mai mari decât concentrațiile care se pot obține în condiții clinice), azacididina nu are efect inductor asupra CYP 1A2, 2C19 sau 3A4 sau 3A5. În studiile care au evaluat inhibarea unei serii de izoenzime P450 (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 și 3A4) azacididina nu a produs efect inhibitor la concentrații de până la 100 μM. În consecință, inducția sau inhibarea izoenzimelor CYP de către azacididină nu este probabilă la concentrații plasmatice care pot fi obținute în condiții clinice.

#### Eliminare

După administrarea subcutanată, azacididina este eliminată rapid din plasmă, cu un timp mediu de înjumătățire prin eliminare ( $t_{1/2}$ ) de  $41 \pm 8$  minute. Nu apare acumulare după administrarea subcutanată de azacididină 75 mg/m<sup>2</sup> o dată pe zi, timp de 7 zile. Excreția urinară este calea principală de eliminare a azacididinei și/sau a metabolitelor acesteia. După administrarea intravenoasă și subcutanată de <sup>14</sup>C-azacididină, 85 și, respectiv 50 % din radioactivitatea administrată a fost recuperată din urină, în timp ce < 1 % a fost recuperată din materiile fecale.

#### Grupe speciale de pacienți

Nu s-au efectuat studii specifice cu privire la efectele insuficienței hepatice (vezi pct. 4.2), sexului, vârstei sau rasei asupra farmacocineticii azacididinei.

#### Insuficiență renală

Insuficiența renală nu are un efect major asupra expunerii farmacocinetice a azacididinei după administrarea subcutanată de doze unice și repetate. Ca urmare a administrării subcutanate a unei doze unice de 75 mg/m<sup>2</sup>, valorile medii ale expunerii (ASC și C<sub>max</sub>) la subiecții cu insuficiență renală ușoară, moderată și severă au fost mai mari cu 11-21 %, 15-27 % și respectiv cu 41-66 % comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. Cu toate acestea, expunerea s-a încadrat în același interval general al expunerii observat la subiecții cu funcție renală normală. Azacididina poate fi administrată pacienților cu insuficiență renală fără ajustarea inițială a dozei, cu condiția ca acești pacienți să fie monitorizați pentru observarea toxicității, deoarece azacididina și/sau metabolizii acesteia sunt excretați în principal prin rinichi.

#### Farmacogenomică

Efectul polimorfismului cunoscut al citidin-dezaminazei asupra metabolizării azacididinei nu a fost investigat specific.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

În sistemele celulare bacteriene și de mamifere, *in vitro*, azacididina induce atât mutații genetice cât și aberații cromozomiale. Potențialul carcinogen al azacididinei a fost evaluat la șoareci și șobolani. Azacididina administrată intraperitoneal de 3 ori pe săptămână, timp de 52 săptămâni, a indus tumori ale sistemului hematopoietic la femelele de șoarece. La șoarecii cărora li s-a administrat azacididină intraperitoneal, timp de 50 săptămâni, s-a observat o incidență crescută a tumorilor sistemului limforeticular, plămânilor, glandei mamare și pielii. Un studiu privind carcinogenitatea la șobolani a evidențiat o incidență crescută a tumorilor testiculare.

Studiile de embriotoxicitate precoce la șoareci au relevat o frecvență de 44 % a deceselor embrionului la nivel intrauterin (resorbție crescută) după o singură injecție intraperitoneală de azacitidină, în timpul organogenezei. La șoarecii cărora li s-a administrat azacitidină în momentul sau înaintea închiderii palatului dur, s-au înregistrat anomalii de dezvoltare ale sistemului nervos central (SNC). La șobolani, administrarea de azacitidină înaintea nidației nu a provocat reacții adverse, dar administrarea în timpul organogenezei a fost evident embriotoxică. Anomaliile fetale din timpul organogenezei la șobolani au inclus: anomalii ale SNC (exencefalie/encefalocel), anomalii ale membrilor (micromelie, equinovarus (picior strâmb), sindactilie, oligodactilie) și altele (microftalmie, micrognație, gastroschizis, edem și anomalii ale coastelor).

Administrarea azacitidinei la șoareci masculi înaintea împerecherii cu femele netratate a provocat scăderea fertilității și pierderea puilor în timpul dezvoltării ulterioare embrionare și postnatale. Tratamentul șobolanilor masculi a provocat o scădere a greutății testiculelor și epididimului, număr scăzut de spermatozoizi, incidență scăzută a gestației la femele, creșterea numărului embrionilor anormali și un număr crescut de avorturi la femelele cu care aceștia s-au împerecheat (vezi pct. 4.4).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Manitol (E421)

### **6.2 Incompatibilități**

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

#### Flaconul cu pulbere nedeschis:

4 ani

#### După reconstituire:

Când Vidaza este reconstituit cu apă pentru preparate injectabile care nu a fost păstrată la frigider, stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a medicamentului reconstituit a fost demonstrată la 25 °C timp de 45 minute și la 2 °C până la 8 °C timp de 8 ore.

Perioada de valabilitate a medicamentului reconstituit poate fi prelungită prin reconstituire cu apă pentru preparate injectabile de la frigider (2 °C până la 8 °C). Când Vidaza este reconstituit cu apă pentru preparate injectabile de la frigider (2 °C până la 8 °C), stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a medicamentului reconstituit a fost demonstrată la 2 °C până la 8 °C timp de 22 ore.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul reconstituit trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, perioadele de păstrare în timpul utilizării și condițiile înaintea utilizării reprezintă responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 8 ore la 2 °C până la 8 °C când medicamentul este reconstituit cu apă pentru preparate injectabile care nu a fost păstrată la frigider, sau nu trebuie să depășească 22 ore când medicamentul este reconstituit cu apă pentru preparate injectabile de la frigider (2 °C până la 8 °C).

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

#### Flacoanele sigilate

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

#### Suspensia reconstituită

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

## 6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă incoloră de tip I, cu dop din elastomer de butil și capsă din aluminiu cu capac din plastic polipropilenic, conținând 100 mg de azacitidină.

Mărimi de ambalaj: 1 flacon

## 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

### Recomandări pentru manipularea în condiții de siguranță

Vidaza este un medicament citotoxic și, similar altor compuși cu potențial toxic, trebuie luate măsuri de precauție când se manipulează și se prepară suspensia de azacitidină. Trebuie aplicate procedurile pentru manipularea și eliminarea corespunzătoare a medicamentelor citostatice.

Dacă azacitidina reconstituită ajunge în contact cu pielea, se spală imediat, minuțios, cu apă și săpun. Dacă medicamentul ajunge în contact cu mucoase, se spală minuțios cu apă.

### Procedura de reconstituire

Vidaza trebuie reconstituit cu apă pentru preparate injectabile. Perioada de valabilitate a medicamentului reconstituit poate fi prelungită prin reconstituire cu apă pentru preparate injectabile de la frigider (2 °C până la 8 °C). Mai jos sunt prezentate detalii privind păstrarea medicamentului reconstituit.

1. Personalul medical trebuie să se asigure că are la îndemână următoarele materiale: flacon(oane) de azacitidină; flacon(oane) de apă pentru preparate injectabile; mănuși chirurgicale nesterile; tampoane cu alcool medicinal; seringi de 5 ml cu ac(e).
2. Se extrag în seringă 4 ml de apă pentru preparate injectabile, asigurându-se că se elimină orice bulă de aer prinsă în interiorul seringii.
3. Se introduce acul seringii cu apă pentru preparate injectabile prin dopul de cauciuc al flaconului cu azacitidină și se injectează lent 4 ml apă pentru preparate injectabile în flacon.
4. După scoaterea seringii și a acului, se agită energic flaconul până la obținerea unei suspensii uniforme, opalescente. După reconstituire, fiecare mililitru de suspensie conține 25 mg azacitidină (100 mg/4 ml). Produsul reconstituit este o suspensie omogenă, opalescentă, fără precipitate. Suspensia trebuie aruncată dacă conține particule mari sau precipitate. A nu se filtra suspensia după reconstituire, deoarece aceasta ar putea îndepărta substanța activă. Trebuie să se aibă în vedere faptul că filtrele sunt prezente în unele adaptoare, vârfuri și sisteme închise; prin urmare, astfel de sisteme nu trebuie utilizate pentru administrarea medicamentului după reconstituire.
5. Se curăță dopul din cauciuc și se introduce în flacon o altă seringă cu ac. Se răstoarnă flaconul cu dopul în jos, asigurându-se că vârful acului se află sub nivelul lichidului. Se trage de piston pentru a extrage cantitatea de medicament necesară pentru doza corespunzătoare, asigurându-se că se elimină orice bulă de aer prinsă în interiorul seringii. Se scot seringă și acul din flacon și se aruncă acul.
6. Se ia un ac nou pentru injectare subcutanată (se recomandă un ac de calibrul 25) și se atașază ferm la seringă. Suspensia reconstituită nu trebuie să ajungă la exteriorul acului înaintea injectării, pentru a reduce incidența reacțiilor la locul injectării.
7. Dacă este necesar mai mult de 1 flacon, se repetă toți pașii de mai sus pentru prepararea suspensiei. Pentru doze care necesită mai mult de 1 flacon, doza trebuie să fie egal divizată, de exemplu, doza de 150 mg = 6 ml, 2 seringi cu câte 3 ml în fiecare seringă. Din cauza retenției din flacon și ac, este posibil să nu se poată extrage toată suspensia din flacon.

8. Suspensia din seringă de administrare trebuie omogenizată imediat înaintea administrării. Înaintea administrării, seringă umplută cu soluția reconstituită trebuie lăsată la temperatura camerei cel mult 30 minute, pentru a atinge o temperatură de aproximativ 20 °C-25 °C. Dacă timpul scurs depășește 30 minute, suspensia trebuie aruncată în mod corespunzător și se va prepara o nouă doză. Pentru a omogeniza suspensia, se rotește energic seringă între palme până la obținerea unei suspensii uniforme, opalescente. Suspensia trebuie aruncată dacă conține particule mari sau precipitate.

#### Păstrarea medicamentului reconstituit

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

#### Calcularea dozei individuale

Doza totală în funcție de suprafața corporală (SC) trebuie calculată după cum urmează:

$$\text{Doza totală (mg)} = \text{Doza (mg/m}^2\text{)} \times \text{SC (m}^2\text{)}$$

Următorul tabel este doar un exemplu, cu privire la modul în care se calculează dozele individuale de azacitidină, pe baza unei valori medii a SC de 1,8 m<sup>2</sup>.

<u>Doza mg/m<sup>2</sup></u> <u>(% din doza inițială</u> <u>recomandată)</u>	<u>Doza totală pe baza SC</u> <u>de 1,8 m<sup>2</sup></u>	<u>Număr de flacoane</u> <u>necesare</u>	<u>Volumul total de</u> <u>suspensie reconstituită</u> <u>necesar pentru</u> <u>injectarea subcutanată</u>
75 mg/m <sup>2</sup> (100 %)	135 mg	2 flacoane	5,4 ml
37,5 mg/m <sup>2</sup> (50 %)	67,5 mg	1 flacon	2,7 ml
25 mg/m <sup>2</sup> (33 %)	45 mg	1 flacon	1,8 ml

#### Mod de administrare

Suspensia reconstituită de Vidaza trebuie injectată subcutanat (se introduce acul la un unghi de 45-90°) utilizând un ac de calibrul 25, la nivelul părții superioare a brațului, coapsei sau abdomenului.

Dozele mai mari de 4 ml trebuie injectate în două locuri separate.

Locul injecțiilor trebuie schimbat. Injecțiile noi trebuie administrate la o distanță de cel puțin 2,5 cm de locul anterior și niciodată în zone sensibile, învinețite, înroșite sau indurate.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Celgene Europe B.V.  
Winthontlaan 6 N  
3526 KV Utrecht  
Olanda

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/08/488/001

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 17 decembrie 2008

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 13 noiembrie 2013

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Celgene Distribution B.V.  
Winthontlaan 6 N  
3526 KV Utrecht  
Olanda

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**



## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Vidaza 25 mg/ml pulbere pentru suspensie injectabilă  
Azacitidină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare flacon conține azacitidină 100 mg. După reconstituire, fiecare ml de suspensie conține azacitidină 25 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține, de asemenea, manitol.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere pentru suspensie injectabilă.  
1 flacon – 100 mg

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Destinat unei singure utilizări. Agitați energic suspensia înaintea administrării.  
Utilizare subcutanată.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Citotoxic

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se citi prospectul pentru perioada de valabilitate a medicamentului reconstituit.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Celgene Europe B.V.  
Winthontlaan 6 N  
3526 KV Utrecht  
Olanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/08/488/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

< cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Vidaza 25 mg/ml pulbere pentru suspensie injectabilă  
Azacitidină  
Utilizare subcutanată

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

100 mg

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Vidaza 25 mg/ml pulbere pentru suspensie injectabilă

Azacitidină

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Vidaza și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Vidaza
3. Cum să utilizați Vidaza
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Vidaza
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Vidaza și pentru ce se utilizează

##### Ce este Vidaza

Vidaza este un medicament anti-cancer care aparține unui grup de medicamente numite „anti-metaboliți”. Vidaza conține substanța activă „azacitidină”.

##### Pentru ce se utilizează Vidaza

Vidaza este utilizat la adulții la care nu se poate efectua transplant de celule stem pentru tratamentul:

- sindroamelor mielodisplazice (SMD) cu risc crescut.
- leucemia mielomonocitară cronică (LMMC).
- leucemia acută mieloidă (LAM).

Acestea sunt boli care afectează măduva osoasă și pot cauza probleme legate de producerea normală de celule ale sângelui.

##### Cum acționează Vidaza

Vidaza acționează prin inhibarea creșterii celulelor canceroase. Azacitidina se încorporează în materialul genetic al celulelor (acid ribonucleic (ARN) și acid dezoxiribonucleic (ADN)). Se consideră că aceasta acționează prin influențarea modului în care celulele activează și dezactivează genele, precum și prin oprirea producerii de ARN și ADN nou. Se consideră că aceste acțiuni corectează problemele de maturizare și creștere a celulelor sanguine tinere din măduva osoasă care provoacă tulburări mielodisplazice și distrug celulele canceroase în leucemie.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți întrebări despre modul în care acționează Vidaza sau despre motivul pentru care acest medicament v-a fost prescris.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Vidaza

##### Nu utilizați Vidaza

- dacă sunteți alergic la azacitidină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

- dacă aveți cancer de ficat într-un stadiu avansat.
- dacă alăptați.

### **Atenționări și precauții**

Înainte să utilizați Vidaza, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- dacă aveți un număr scăzut de trombocite, globule roșii sau albe.
- dacă aveți o boală de rinichi.
- dacă aveți o boală de ficat.
- dacă ați avut vreodată o afecțiune a inimii sau un infarct miocardic ori antecedente de boală pulmonară.

### Analize de sânge

Înainte să începeți tratamentul cu Vidaza și la începutul fiecărei perioade de tratament (denumită un "ciclu") vi se vor efectua analize de sânge. Aceste analize au rolul de a verifica dacă aveți suficiente celule sanguine și dacă ficatul sau rinichii dumneavoastră funcționează corespunzător.

### **Copii și adolescenți**

Vidaza nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

### **Vidaza împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acest lucru este important, deoarece Vidaza poate afecta modul în care acționează unele medicamente. De asemenea, alte medicamente pot afecta modul în care acționează Vidaza.

### **Sarcina, alăptarea și fertilitatea**

#### Sarcina

Nu ar trebui să utilizați Vidaza în timpul sarcinii, deoarece aceasta poate fi dăunătoare fătului. Utilizați o metodă contraceptivă eficientă pe perioada tratamentului și până la 3 luni după oprirea tratamentului. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

#### Alăptarea

Nu trebuie să alăptați atunci când utilizați Vidaza. Nu se cunoaște dacă acest medicament trece în laptele matern.

#### Fertilitatea

Bărbații nu trebuie să conceapă un copil în timp ce li se administrează tratament cu Vidaza. Utilizați o metodă contraceptivă eficientă pe perioada tratamentului și până la 3 luni după oprirea tratamentului cu acest medicament.

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă doriți să vi se conserve sperma înainte de a vi se administra acest tratament.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă prezentați reacții adverse cum este oboseala.

### 3. Cum să utilizați Vidaza

Înainte de a vă administra Vidaza, medicul dumneavoastră vă va administra un alt medicament pentru a evita greața și vărsăturile, la începutul fiecărui ciclu de tratament.

- Doza recomandată este de 75 mg/m<sup>2</sup> de suprafață corporală. Medicul va decide doza din acest medicament în funcție de starea generală, înălțimea și greutatea dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va verifica evoluția și poate modifica doza dacă este necesar.
- Vidaza este administrat zilnic, timp de șapte zile, după care urmează o perioadă de pauză de 3 săptămâni. Acest „ciclu de tratament” va fi repetat la fiecare 4 săptămâni. În mod normal, vă vor fi administrate cel puțin 6 cicluri de tratament.

Acest medicament vă va fi administrat sub formă de injecție sub piele (subcutanată), de către un medic sau o asistentă. Acest medicament vi se va administra sub piele la nivelul coapsei, în burtă sau în partea superioară a brațului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Informați-vă imediat medicul dacă observați vreuna dintre următoarele reacții adverse:**

- **Somnolență, tremurături, icter, balonare și învinețire cu ușurință.** Acestea pot fi simptome ale insuficienței hepatice și pot pune viața în pericol.
- **Umflarea picioarelor și a labelor picioarelor, dureri de spate, urinare redusă, sete crescută, puls rapid, amețea și greață, vărsături sau reducerea poftei de mâncare și stare de confuzie, neliniște sau oboseală.** Acestea pot fi simptome ale insuficienței renale și pot pune viața în pericol.
- **Febră.** Aceasta se poate datora unei infecții, ca rezultat al numărului scăzut de globule albe sanguine, care poate pune viața în pericol.
- **Durere în piept sau dificultăți în respirație (dispnee), care pot fi însoțite de febră.** Acestea se pot datora unei infecții a plămânilor, numită „pneumonie” și poate pune viața în pericol.
- **Sângerare** - cum sunt prezența sânge în scaun, din cauza unei sângerări de la nivelul stomacului sau intestinului sau hemoragia în interiorul craniului. Acestea pot fi simptome ale numărului scăzut de trombocite din sânge.
- **Dificultate în a respira, umflarea buzelor, mâncărime (prurit) sau erupții trecătoare pe piele.** Acestea se pot datora unei reacții alergice (de hipersensibilitate).

Alte reacții adverse includ:

**Reacții adverse foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Număr scăzut de globule roșii în sânge (anemie). Vă puteți simți obosit și palid.
- Număr scăzut de globule albe sanguine. Aceasta se poate asocia cu febră. De asemenea, sunteți predispus să faceți infecții.
- Număr scăzut de trombocite sanguine (trombocitopenie). Sunteți predispus la sângerări și vânătăi (echimoze).
- Constipație, diaree, greață, vărsături.
- Pneumonie.
- Durere în piept, dificultăți în respirație.
- Oboseală (fatigabilitate).
- Reacție la nivelul locului injectării, care include roșeață, durere sau reacții pe piele.



- Pierderea poftei de mâncare.
- Dureri ale articulațiilor.
- Vânătaii (echimoze).
- Eruptii trecătoare pe piele.
- Pete roșii sau purpurii sub piele.
- Durere de burtă (durere abdominală).
- Mâncărime.
- Febră.
- Inflamația nasului și gâtului.
- Amețeală.
- Durere de cap.
- Probleme cu somnul (insomnie).
- Sângerare nazală (epistaxis).
- Dureri ale mușchilor.
- Slăbiciune (astenie).
- Scădere în greutate.
- Concentrații scăzute de potasiu în sânge.

**Reacții adverse frecvente** (pot afecta cel mult 1 din 10 persoane)

- Sângerare în interiorul capului (intracraniană).
- O infecție a sângelui provocată de bacterii (septicemie). Aceasta se poate datora numărului scăzut de globule albe din sânge.
- Insuficiența măduvei osoase. Aceasta poate provoca număr scăzut de globule albe și roșii și de trombocite.
- Un tip de anemie în care globulele roșii și albe și trombocitele sunt reduse.
- Infecție urinară.
- O infecție virală care provoacă herpes.
- Sângerări ale gingiilor, sângerări la nivelul stomacului sau intestinului, sângerări de la nivelul rectului din cauza hemoroizilor (hemoragie hemoroidală), sângerare la nivelul ochiului, sângerare sub piele sau în piele (hematom).
- Sânge în urină.
- Ulcere la nivelul gurii sau limbii.
- Modificări ale pielii la locul injectării. Acestea includ umflături, un nodul de consistență tare, vânătaie (echimoză), sângerare în piele (hematom), erupții trecătoare pe piele, mâncărime și modificări ale culorii pielii.
- Înroșirea pielii.
- Infecție a pielii (celulită).
- O infecție a nasului și gâtului, sau inflamație în gât.
- Durere în nas sau secreții la nivelul nasului sau sinusurilor (sinuzită).
- Presiune crescută sau scăzută a sângelui (hipertensiune arterială sau hipotensiune arterială).
- Probleme de respirație la deplasare.
- Dureri la nivelul gâtului și corzilor vocale.
- Indigestie.
- Letargie.
- Stare generală de rău.
- Anxietate.
- Confuzie.
- Căderea părului.
- Insuficiență renală.
- Deshidratare.
- Depozite albicioase pe limbă, interiorul obrajilor și uneori cerul gurii, gingii și amigdale (infecție micotică la nivelul gurii).
- Leșin.

- Scădere a tensiunii arteriale în timp ce stați în picioare (hipotensiune arterială ortostatică), care provoacă amețeală la ridicarea în picioare sau în șezut.
- Senzație de somn, moleșeală (sommolență).
- Sângerare din cauza unui cateter.
- O boală care afectează intestinele, care poate cauza febră, vărsături și dureri abdominale (diverticulită).
- Lichid în jurul plămânilor (efuziune pleurală).
- Tremur (frisoane).
- Spasme musculare.
- Erupecii trecătoare pe piele, cu umflături și mâncărimi (urticarie).
- Acumulare de lichid în jurul inimii (efuziune pericardică).

**Reacții adverse mai puțin frecvente** (pot afecta cel mult 1 din 100 persoane)

- Reacții alergice (de hipersensibilitate).
- Tremurături.
- Insuficiență hepatică.
- Umflături dureroase, vineții, de dimensiuni mari pe piele, însoțite de febră.
- Ulcerație dureroasă la nivelul pielii (piodermită gangrenoasă).
- Inflamația învelișului din jurul inimii (pericardită).

**Reacții adverse rare** (pot afecta cel mult 1 din 1.000 persoane)

- Tuse seacă.
- Umflarea nedureroasă a vârfurilor degetelor (degete în băț de toboșar).
- Sindrom de liză tumorală – complicații metabolice care pot apărea în timpul tratamentului cancerului și uneori chiar în afara tratamentului. Aceste complicații pot fi provocate de producții celulelor canceroase pe cale de distrugere și pot include următoarele: modificări ale parametrilor chimici ai sângelui; concentrații crescute de potasiu, fosfor, acid uric și concentrații scăzute de calciu, care pot duce în continuare la modificări ale funcției rinichilor, ale băților inimii, la convulsii și uneori la deces.

**Cu frecvență necunoscută** (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Infecție a straturilor profunde ale pielii, care se răspândește rapid, afectând pielea și țesuturile și care poate pune viața în pericol (fascieită necrozantă).

**Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Vidaza**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului sau pe cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală sunt responsabili de păstrarea Vidaza. Ei sunt, de asemenea, responsabili pentru prepararea și eliminarea corectă a oricărei cantități de Vidaza neutilizate.

Pentru flacoanele sigilate – nu există condiții speciale de păstrare.

*Atunci când se utilizează imediat*

După prepararea suspensiei, aceasta trebuie administrată în decurs de 45 de minute.

#### *Atunci când se utilizează ulterior*

Dacă suspensia Vidaza este preparată utilizând apă pentru preparate injectabile care nu a fost păstrată la frigider, suspensia trebuie pusă la frigider (2 °C – 8 °C) imediat după ce este preparată și trebuie ținută la frigider timp de maxim 8 ore.

Dacă suspensia Vidaza este preparată utilizând apă pentru preparate injectabile care a fost păstrată la frigider (2 °C – 8 °C), suspensia trebuie pusă la frigider (2 °C – 8 °C) imediat după ce este preparată și ținută la frigider timp de maxim 22 de ore.

Înainte de administrare, suspensia trebuie lăsată timp de 30 de minute pentru a ajunge la temperatura camerei (20 °C – 25 °C).

Dacă suspensia prezintă particule mari, aceasta trebuie eliminată.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Vidaza**

- Substanța activă este azacitidină. Un flacon conține azacitidină 100 mg. După reconstituirea cu 4 ml apă pentru preparate injectabile, suspensia reconstituită conține azacitidină 25 mg/ml.
- Celălalt component este manitol (E421).

### **Cum arată Vidaza și conținutul ambalajului**

Vidaza este o pulbere de culoare albă pentru suspensie injectabilă și este furnizată într-un flacon din sticlă care conține azacitidină 100 mg. Fiecare ambalaj conține un flacon de Vidaza.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Celgene Europe B.V.

Winthontlaan 6 N

3526 KV Utrecht

Olanda

### **Fabricantul**

Celgene Distribution B.V.

Winthontlaan 6 N

3526 KV Utrecht

Olanda

### **Acest prospect a fost revizuit în**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

<-----

### **Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:**

#### Recomandări pentru manipularea în condiții de siguranță

Vidaza este un medicament citotoxic și, similar altor compuși cu potențial toxic, trebuie luate măsuri de precauție când se manipulează și se prepară suspensia de azacitidină. Trebuie aplicate procedurile pentru manipularea și eliminarea corespunzătoare a medicamentelor citostatice.

Dacă azacitidina reconstituită ajunge în contact cu pielea, se spală imediat, minuțios, cu apă și săpun.

Dacă medicamentul ajunge în contact cu mucoase, se spală minuțios cu apă.

### Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate mai jos (vezi „Procedura de reconstituire”).

### Procedura de reconstituire

Vidaza trebuie reconstituit cu apă pentru preparate injectabile. Perioada de valabilitate a medicamentului reconstituit poate fi prelungită prin reconstituire cu apă pentru preparate injectabile de la frigider (2 °C până la 8 °C). Mai jos sunt prezentate detalii privind păstrarea medicamentului reconstituit.

1. Personalul medical trebuie să se asigure că are la îndemână următoarele materiale: flacon(oane) de azacitidină; flacon(oane) de apă pentru preparate injectabile; mănuși chirurgicale nesterile; tampoane cu alcool medicinal; seringi de 5 ml cu ac(e).
2. Se extrag în seringă 4 ml de apă pentru preparate injectabile, asigurându-se că se elimină orice bulă de aer prinsă în interiorul seringii.
3. Se introduce acul seringii cu apă pentru preparate injectabile prin dopul de cauciuc al flaconului cu azacitidină și se injectează lent 4 ml apă pentru preparate injectabile în flacon.
4. După scoaterea seringii și a acului, se agită energic flaconul până la obținerea unei suspensii uniforme, opalescente. După reconstituire, fiecare mililitru de suspensie conține 25 mg azacitidină (100 mg/4 ml). Produsul reconstituit este o suspensie omogenă, opalescentă, fără precipitate. Suspensia trebuie aruncată dacă conține particule mari sau precipitate. A nu se filtra suspensia după reconstituire, deoarece aceasta ar putea îndepărta substanța activă. Trebuie să se aibă în vedere faptul că filtrele sunt prezente în unele adaptoare, vârfuri și sisteme închise; prin urmare, astfel de sisteme nu trebuie utilizate pentru administrarea medicamentului după reconstituire.
5. Se curăță dopul din cauciuc și se introduce în flacon o altă seringă cu ac. Se răstoarnă flaconul cu dopul în jos, asigurându-se că vârful acului se află sub nivelul lichidului. Se trage de piston pentru a extrage cantitatea de medicament necesară pentru doza corespunzătoare, asigurându-se că se elimină orice bulă de aer prinsă în interiorul seringii. Se scot seringă și acul din flacon și se aruncă acul.
6. Se ia un ac nou pentru injectare subcutanată (se recomandă un ac de calibrul 25) și se atașază ferm la seringă. Suspensia reconstituită nu trebuie să ajungă la exteriorul acului înaintea injectării, pentru a reduce incidența reacțiilor la locul injectării.
7. Dacă este necesar mai mult de 1 flacon, se repetă toți pașii de mai sus pentru prepararea suspensiei. Pentru doze care necesită mai mult de 1 flacon, doza trebuie să fie egal divizată, de exemplu, doza de 150 mg = 6 ml, 2 seringi cu câte 3 ml în fiecare seringă. Din cauza retenției din flacon și ac, este posibil să nu se poată extrage toată suspensia din flacon.
8. Suspensia din seringă de administrare trebuie omogenizată imediat înaintea administrării. Temperatura suspensiei la momentul injectării trebuie să fie de aproximativ 20 °C-25 °C. Pentru a omogeniza suspensia, se rotește energic seringă între palme până la obținerea unei suspensii uniforme, opalescente. Suspensia trebuie aruncată dacă conține particule mari sau precipitate.

### Păstrarea medicamentului reconstituit

#### Pentru utilizare imediată

Suspensia de Vidaza poate fi preparată imediat înaintea utilizării și administrată într-un interval de 45 minute. Dacă timpul scurs depășește 45 minute, suspensia reconstituită trebuie aruncată în mod corespunzător și se va prepara o nouă doză.

#### Pentru utilizare ulterioară

Când este reconstituită cu apă pentru preparate injectabile care nu a fost păstrată la frigider, suspensia reconstituită trebuie pusă la frigider (2 °C-8 °C) imediat după reconstituire și păstrată la frigider pentru cel mult 8 ore. Dacă perioada de timp în care medicamentul a fost ținut la frigider depășește 8 ore, suspensia trebuie aruncată în mod corespunzător și se va prepara o nouă doză.

Când este reconstituită cu apă pentru preparate injectabile de la frigider (2 °C-8 °C), suspensia reconstituită trebuie pusă la frigider (2 °C - 8 °C) imediat după reconstituire și păstrată la frigider pentru cel mult 22 ore. Dacă perioada de timp în care medicamentul a fost ținut la frigider depășește 22 ore, suspensia trebuie aruncată în mod corespunzător și se va prepara o nouă doză.

Înainte de administrare, seringă umplută cu soluția reconstituită trebuie lăsată la temperatura camerei cel mult 30 minute, pentru a atinge o temperatură de aproximativ 20 °C-25 °C. Dacă timpul scurs depășește 30 minute, suspensia trebuie aruncată în mod corespunzător și se va prepara o nouă doză.

#### Calcularea dozei individuale

Doza totală în funcție de suprafața corporală (SC) trebuie calculată după cum urmează:

$$\text{Doza totală (mg)} = \text{Doza (mg/m}^2\text{)} \times \text{SC (m}^2\text{)}$$

Următorul tabel este doar un exemplu, cu privire la modul în care se calculează dozele individuale de azacitidină, pe baza unei valori medii a SC de 1,8 m<sup>2</sup>.

<u>Doza mg/m<sup>2</sup></u> <i>(% din doza inițială recomandată)</i>	<u>Doza totală pe baza SC</u> <u>de 1,8 m<sup>2</sup></u>	<u>Număr de flacoane</u> <u>necesare</u>	<u>Volumul total de</u> <u>suspensie reconstituită</u> <u>necesar pentru</u> <u>injectarea subcutanată</u>
75 mg/m <sup>2</sup> (100 %)	135 mg	2 flacoane	5,4 ml
37,5 mg/m <sup>2</sup> (50 %)	67,5 mg	1 flacon	2,7 ml
25 mg/m <sup>2</sup> (33 %)	45 mg	1 flacon	1,8 ml

#### Mod de administrare

A nu se filtra suspensia după reconstituire.

Suspensia reconstituită de Vidaza trebuie injectată subcutanat (se introduce acul la un unghi de 45-90°) utilizând un ac de calibrul 25, la nivelul părții superioare a brațului, coapsei sau abdomenului.

Dozele mai mari de 4 ml trebuie injectate în două locuri separate.

Locul injecțiilor trebuie schimbat. Injecțiile noi trebuie administrate la o distanță de cel puțin 2,5 cm de locul anterior și niciodată în zone sensibile, învinețite, înroșite sau indurate.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**ANEXA IV**

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR  
AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ**

## **Concluzii științifice**

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS(-uri) pentru azacitidină, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

Cumulativ, baza de date privind siguranța include 51 de cazuri cu 56 de evenimente de pericardită, miocardită și/sau endocardită raportate la utilizarea Vidaza. Pericardita reprezintă cel mai frecvent raportat termen preferat (n = 35 de cazuri), urmată de endocardită (n = 10) și miocardită (n = 9). Deși există anumiți factori de ambiguitate, de exemplu, prezența unor afecțiuni canceroase preexistente la anumiți pacienți și prezența altor factori de risc, cum ar fi infecția și un istoric de tulburări cardiace, există alți factori care întăresc acest semnal, inclusiv rezultate pozitive la reexpunere și dezechilibrul dintre brațele de tratament active și de control la nivelul întregii baze de studii clinice.

Astfel, în baza evaluării tuturor informațiilor disponibile privind pericardita, inclusiv a raportărilor identificate în Revizuirea temei siguranței, a faptului că efuziunea pericardică este deja menționată în lista de reacții adverse raportate din RCP al Vidaza și a faptului că pericardita este un termen menționat pentru alte medicamente din aceeași clasă, punctul 4.8 din RCP trebuie actualizat prin includerea termenului „pericardită” în clasa de aparate, sisteme și organe „Tulburări cardiace”, cu frecvența „Mai puțin frecvente”.

CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

### **Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

Pe baza concluziilor științifice pentru azacitidină, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conțin azacitidină este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.