

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vidaza 25 mg/ml κόνις για ενέσιμο εναιώρημα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg azacitidine. Μετά την ανασύσταση, κάθε ml εναιωρήματος περιέχει 25 mg azacitidine.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για ενέσιμο εναιώρημα.

Λευκή λυοφιλοποιημένη κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Vidaza ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών που δεν είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων (*haematopoietic stem cell transplantation, HSCT*) με:

- μεσαίου-2 και υψηλού κινδύνου μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (*myelodysplastic syndromes, MDS*) σύμφωνα με το Διεθνές Προγνωστικό Σύστημα Βαθμολογίας (*International Prognostic Scoring System, IPSS*),
- χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία (*chronic myelomonocytic leukaemia, CMML*) με 10-29 % μυελοβλάστες χωρίς μυελοϋπερπλαστική διαταραχή,
- οξεία μυελογενή λευχαιμία (*acute myeloid leukaemia, AML*) με 20-30 % βλάστες και δυσπλασία πολλών σειρών, σύμφωνα με την κατάταξη του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO),
- οξεία μυελογενή λευχαιμία (AML) με >30 % μυελοβλάστες σύμφωνα με την κατάταξη του WHO.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Vidaza θα πρέπει να αρχίζει και να παρακολουθείται υπό την επίβλεψη ιατρού έμπειρου στη χρήση χημειοθεραπευτικών παραγόντων. Θα πρέπει να χορηγούνται προκαταρκτικά στους ασθενείς αντιεμετικά για τη ναυτία και τον έμετο.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση έναρξης για τον πρώτο κύκλο θεραπείας, για όλους τους ασθενείς ανεξάρτητα από τις αιματολογικές εργαστηριακές τιμές αναφοράς, είναι 75 mg/m² σωματικής επιφάνειας, ενιόμενη υποδόρια, καθημερινά για 7 ημέρες, ακολουθούμενη από μία περίοδο διακοπής 21 ημερών (κύκλος θεραπείας 28 ημερών).

Συνιστάται η χορήγηση της θεραπείας στους ασθενείς για τουλάχιστον 6 κύκλους. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται για όσο χρονικό διάστημα ο ασθενής εξακολουθεί να επωφελείται ή μέχρι την εξέλιξη της νόσου.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για αιματολογική ανταπόκριση/τοξικότητα και νεφρικές τοξικότητες (βλ. παράγραφο 4.4). Ενδέχεται να απαιτείται καθυστέρηση στην έναρξη του επόμενου κύκλου ή μείωση της δόσης, όπως περιγράφεται παρακάτω.

Εργαστηριακές εξετάσεις

Οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, η κρεατινίνη του ορού και τα διττανθρακικά του ορού θα πρέπει να προσδιορίζονται πριν την έναρξη της θεραπείας και πριν από κάθε κύκλο θεραπείας. Γενικές εξετάσεις αίματος θα πρέπει να πραγματοποιούνται πριν την έναρξη της θεραπείας και όποτε απαιτείται για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης και της τοξικότητας αλλά, τουλάχιστον, πριν από κάθε κύκλο θεραπείας.

Προσαρμογή της δόσης λόγω αιματολογικής τοξικότητας

Η αιματολογική τοξικότητα ορίζεται ως ο χαμηλότερος αριθμός που παρατηρήθηκε σε ένα δεδομένο κύκλο (ναδίρ) εάν τα αιμοπετάλια $\leq 50,0 \times 10^9/l$ και/ή ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (*absolute neutrophil counts*, ANC) $\leq 1 \times 10^9/l$.

Η ανάκαμψη ορίζεται ως μια αύξηση της(ων) κυτταρικής(ών) σειράς(ών) εκεί όπου παρατηρήθηκε αιματολογική τοξικότητα, της τάξης τουλάχιστον του μισού της διαφοράς της τιμής ναδίρ και της τιμής αναφοράς συν την τιμή ναδίρ (δηλ. αριθμός αιμοσφαιρίων σε ανάκαμψη \geq τιμή ναδίρ + $(0,5 \times [\text{τιμή αναφοράς} - \text{τιμή ναδίρ}]$).

Ασθενείς χωρίς μειωμένους αριθμούς αιμοσφαιρίων αναφοράς (δηλ. λευκοκύτταρα (*white blood cells*, WBC) $\geq 3,0 \times 10^9/l$ και ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$, και αιμοπετάλια $\geq 75,0 \times 10^9/l$) πριν από την πρώτη θεραπεία. Εάν παρατηρηθεί αιματολογική τοξικότητα μετά τη θεραπεία με Vidaza, ο επόμενος κύκλος θεραπείας θα πρέπει να καθυστερήσει μέχρι να ανακάμψουν ο αριθμός αιμοπεταλίων και ο ANC. Εάν επιτευχθεί ανάκαμψη εντός 14 ημερών, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Ωστόσο, εάν δεν επιτευχθεί ανάκαμψη εντός 14 ημερών, η δόση θα πρέπει να μειωθεί σύμφωνα με τον ακόλουθο πίνακα. Αφού τροποποιηθεί η δόση, η διάρκεια του κύκλου θα πρέπει να επιστρέψει στις 28 ημέρες.

Τιμές ναδίρ		% δόσης στον επόμενο κύκλο, εάν δεν επιτευχθεί ανάκαμψη* εντός 14 ημερών
ANC ($\times 10^9/l$)	Αιμοπετάλια ($\times 10^9/l$)	
$\leq 1,0$	$\leq 50,0$	50 %
$> 1,0$	$> 50,0$	100 %

*Ανάκαμψη = τιμές \geq τιμή ναδίρ + $(0,5 \times [\text{τιμή αναφοράς} - \text{τιμή ναδίρ}]$)

Ασθενείς με μειωμένους αριθμούς αιμοσφαιρίων αναφοράς (δηλ. WBC $< 3,0 \times 10^9/l$ ή ANC $< 1,5 \times 10^9/l$ ή αιμοπετάλια $< 75,0 \times 10^9/l$) πριν από την πρώτη θεραπεία

Μετά τη θεραπεία με Vidaza, εάν η μείωση στην τιμή των WBC ή του ANC ή των αιμοπεταλίων είναι ≤ 50 % σε σχέση με εκείνη πριν από τη θεραπεία ή μεγαλύτερη από 50 % αλλά με βελτίωση σε οποιαδήποτε διαφοροποίηση κυτταρικών σειρών, ο επόμενος κύκλος δεν θα πρέπει να καθυστερήσει, ούτε να γίνει προσαρμογή της δόσης.

Εάν η μείωση στην τιμή των WBC ή του ANC ή των αιμοπεταλίων είναι μεγαλύτερη από 50 % σε σχέση με εκείνη πριν από τη θεραπεία, χωρίς βελτίωση στη διαφοροποίηση κυτταρικών σειρών, ο επόμενος κύκλος θεραπείας με Vidaza θα πρέπει να καθυστερήσει μέχρι να ανακάμψουν ο αριθμός αιμοπεταλίων και ο ANC. Εάν επιτευχθεί ανάκαμψη εντός 14 ημερών, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Ωστόσο, εάν δεν επιτευχθεί ανάκαμψη εντός 14 ημερών, θα πρέπει να προσδιοριστεί η κυτταροβρίθεια του μυελού των οστών. Εάν η κυτταροβρίθεια του μυελού των οστών είναι > 50 %, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Εάν η κυτταροβρίθεια του μυελού των οστών είναι ≤ 50 %, η θεραπεία θα πρέπει να καθυστερήσει και η δόση να μειωθεί σύμφωνα με τον ακόλουθο πίνακα:

Κυτταροβρίθεια μυελού των οστών	% δόσης στον επόμενο κύκλο, εάν δεν επιτευχθεί ανάκαμψη εντός 14 ημερών	
	Ανάκαμψη* ≤ 21 ημέρες	Ανάκαμψη* > 21 ημέρες
15-50 %	100 %	50 %
< 15 %	100 %	33 %

*Ανάκαμψη = τιμές \geq τιμή ναδίρ + $(0,5 \times [\text{τιμή αναφοράς} - \text{τιμή ναδίρ}]$)

Αφού τροποποιηθεί η δόση, η διάρκεια του κύκλου θα πρέπει να επιστρέψει στις 28 ημέρες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν απαιτείται ειδική προσαρμογή της δόσης για τους ηλικιωμένους. Δεδομένου ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιο πιθανό να έχουν μειωμένη νεφρική λειτουργία, μπορεί να είναι χρήσιμη η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Η azacitidine μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία χωρίς προσαρμογή της αρχικής δόσης (βλ. παράγραφο 5.2). Σε περίπτωση εμφάνισης ανεξήγητων μειώσεων στα επίπεδα διττανθρακικών ορού κάτω από 20 mmol/l, η δόση πρέπει να μειωθεί κατά 50 % στον επόμενο κύκλο. Σε περίπτωση εμφάνισης ανεξήγητων αυξήσεων στην κρεατινίνη ορού ή αν το άζωτο ουρίας αίματος (BUN) είναι ≥ 2 φορές πάνω από τις τιμές αναφοράς και πάνω από το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN), ο επόμενος κύκλος θα πρέπει να καθυστερήσει μέχρι οι τιμές να επιστρέψουν στο φυσιολογικό ή στις τιμές αναφοράς και η δόση θα πρέπει να μειωθεί κατά 50 % στον επόμενο κύκλο θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4). Ασθενείς με σοβαρή οργανική δυσλειτουργία του ήπατος θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για ανεπιθύμητες ενέργειες. Δεν συνιστάται ειδική τροποποίηση της δόσης έναρξης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία πριν την έναρξη της θεραπείας. Μετέπειτα τροποποιήσεις της δόσης θα πρέπει να βασίζονται στις αιματολογικές εργαστηριακές τιμές. Το Vidaza αντενδείκνυται σε ασθενείς με προχωρημένους κακοήθεις ηπατικούς όγκους (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Vidaza σε παιδιά ηλικίας 0-17 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το ανασυσταμένο Vidaza θα πρέπει να ενίεται υποδόρια στο άνω μέρος του βραχίονα, το μηρό ή την κοιλιακή χώρα. Οι θέσεις της ένεσης θα πρέπει να εναλλάσσονται. Οι νέες ενέσεις θα πρέπει να χορηγούνται σε απόσταση τουλάχιστον 2,5 cm από το προηγούμενο σημείο και ποτέ σε περιοχές όπου το σημείο παρουσιάζει εναισθησία, μώλωπες, ερυθρότητα ή σκλήρυνση.

Μετά την ανασύσταση, το εναιώρημα δεν θα πρέπει να διηθείται. Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Προχωρημένοι κακοήθεις ηπατικοί όγκοι (βλ. παράγραφο 4.4).

Θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αιματολογική τοξικότητα

Η θεραπεία με azacitidine σχετίζεται με αναιμία, ουδετεροπενία και θρομβοπενία, ειδικά κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 κύκλων (βλ. παράγραφο 4.8). Γενικές εξετάσεις αίματος θα πρέπει να πραγματοποιούνται όποτε απαιτείται για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης και της τοξικότητας αλλά, τουλάχιστον, πριν από κάθε κύκλο θεραπείας. Μετά τη χορήγηση της συνιστώμενης δόσης για τον πρώτο κύκλο, η δόση για τους επόμενους κύκλους θα πρέπει να μειώνεται ή να καθυστερείται η χορήγησή της με βάση τις τιμές ναδίρ και την αιματολογική ανταπόκριση (βλ. παράγραφο 4.2). Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται να αναφέρουν άμεσα τυχόν εμπύρετα επεισόδια. Συνιστάται

επίσης στους ασθενείς και στους ιατρούς να βρίσκονται σε εγρήγορση για σημεία και συμπτώματα αιμορραγίας.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με εκτεταμένο φορτίο όγκου λόγω μεταστατικής νόσου έχει αναφερθεί προοδευτικό ηπατικό κώμα και θάνατος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με azacitidine, ειδικά σε ασθενείς με λευκοματίνη ορού αναφοράς < 30 g/l. Η azacitidine αντενδείκνυται σε ασθενείς με προχωρημένους κακοήθεις ηπατικούς όγκους (βλ. παράγραφο 4.3).

Νεφρική δυσλειτουργία

Νεφρικές ανωμαλίες, οι οποίες κυμαίνονται από αυξημένη κρεατινίνη ορού έως νεφρική ανεπάρκεια και θάνατος, αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβια azacitidine σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες. Επιπλέον, νεφρική σωληναριακή οξέωση, οριζόμενη ως μια πτώση στα διττανθρακικά ορού σε < 20 mmol/l σε συνδυασμό με αλκαλικά ούρα και υποκαλιαιμία (κάλιο ορού < 3 mmol/l) παρουσιάστηκε σε 5 άτομα με χρόνια μυελογενή λευχαιμία (*chronic myelogenous leukaemia*, CML) που έλαβαν θεραπεία με azacitidine και etoposide. Εάν παρατηρηθούν ανεξήγητες μειώσεις στα διττανθρακικά ορού (< 20 mmol/l) ή αυξήσεις στην κρεατινίνη ορού ή το BUN, η δόση θα πρέπει να μειωθεί ή να καθυστερήσει η χορήγησή της (βλ. παράγραφο 4.2).

Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευόμαστε να αναφέρουν άμεσα τυχόν ολιγουρία και ανουρία στον επαγγελματία υγείας.

Αν και δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές διαφορές στη συχνότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων μεταξύ ατόμων με φυσιολογική νεφρική λειτουργία σε σύγκριση με άτομα με νεφρική δυσλειτουργία, οι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τοξικότητα δεδομένου ότι η azacitidine και/ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται κυρίως μέσω των νεφρών (βλ. παράγραφο 4.2).

Εργαστηριακές εξετάσεις

Η ηπατική λειτουργία, η κρεατινίνη του ορού και τα διττανθρακικά του ορού θα πρέπει να προσδιορίζονται πριν την έναρξη της θεραπείας και πριν από κάθε κύκλο θεραπείας. Γενικές εξετάσεις αίματος θα πρέπει να πραγματοποιούνται πριν την έναρξη της θεραπείας και όποτε απαιτείται για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης και της τοξικότητας αλλά, τουλάχιστον, πριν από κάθε κύκλο θεραπείας, βλ. επίσης παράγραφο 4.8.

Καρδιοπάθεια και πνευμονοπάθεια

Ασθενείς με ιστορικό σοβαρής συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, κλινικά ασταθούς καρδιοπάθειας ή πνευμονοπάθειας αποκλείστηκαν από τις βασικές μελέτες που διεξήχθησαν για την έγκριση του προϊόντος (AZA PH GL 2003 CL 001 και AZA-AML-001), και συνεπώς η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της azacitidine σε αυτούς τους ασθενείς δεν έχει τεκμηριωθεί. Πρόσφατα δεδομένα από μια κλινική δοκιμή σε ασθενείς με γνωστό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου ή πνευμονοπάθειας έδειξαν σημαντικά αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρδιακών συμβαμάτων με την azacitidine (βλ. παράγραφο 4.8). Ως εκ τούτου, συνιστάται να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή όταν η azacitidine συνταγογραφείται στους ασθενείς αυτούς. Η καρδιοπνευμονική αξιολόγηση θα πρέπει να εξεταστεί πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Νεκρωτική περιτονίτιδα

Έχει αναφερθεί νεκρωτική περιτονίτιδα, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Vidaza. Σε ασθενείς που αναπτύσσουν νεκρωτική περιτονίτιδα, η θεραπεία με Vidaza θα πρέπει να διακόπτεται και να ξεκινάει αμέσως κατάλληλη θεραπεία.

Σύνδρομο λύσης όγκου

Κίνδυνο συνδρόμου λύσης όγκου διατρέχουν οι ασθενείς με υψηλό φορτίο όγκου πριν από τη θεραπεία. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να λαμβάνονται οι κατάλληλες προφυλάξεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Με βάση δεδομένα *in vitro*, ο μεταβολισμός της azacitidine δεν φαίνεται να μεσολαβείται από ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450 (CYPs), UDP-τρανσφεράσες του γλυκουρονικού οξέος (UGTs), σουλφοτρανσφεράσες (SULTs) και τρανσφεράσες της γλουταθειόνης (GSTs). Συνεπώς, αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με αυτά τα ένζυμα μεταβολισμού *in vivo* θεωρούνται απίθανες.

Κλινικά σημαντικές ανασταλτικές ή επαγωγικές δράσεις της azacitidine στα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 είναι απίθανες (βλ. παράγραφο 5.2).

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες κλινικές μελέτες αλληλεπιδράσεων φαρμάκων με την azacitidine.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/ Αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης και οι άνδρες πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως 3 μήνες μετά την θεραπεία.

Κύηση

Δεν διατίθενται επαρκή δεδομένα σχετικά με τη χρήση της azacitidine σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ποντικούς κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα από μελέτες σε ζώα και τον μηχανισμό δράσης της, η azacitidine δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ειδικά κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Τα πλεονεκτήματα της θεραπείας θα πρέπει να σταθμίζονται έναντι του ενδεχόμενου κινδύνου για το έμβρυο σε κάθε ξεχωριστή περίπτωση.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η azacitidine/οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω ενδεχόμενων σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στο βρέφος που θηλάζει, ο θηλασμός αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με azacitidine.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα από ανθρώπους για την επίδραση της azacitidine στη γονιμότητα. Στα ζώα, έχουν καταγραφεί ανεπιθύμητες αντιδράσεις με τη χρήση της azacitidine στη γονιμότητα του αρσενικού (βλ. παράγραφο 5.3). Οι άνδρες πρέπει να ενημερώνονται ότι δεν πρέπει να κάνουν παιδιά ενώ λαμβάνουν θεραπεία και πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια και μέχρι 3 μήνες μετά τη θεραπεία. Πριν την έναρξη της θεραπείας, θα πρέπει να συνιστάται στους άνδρες ασθενείς να ενημερώνονται σχετικά με τη δυνατότητα φύλαξης σπέρματος.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η azacitidine έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Έχει αναφερθεί κόπωση με τη χρήση της azacitidine. Συνεπώς, συνιστάται προσοχή κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Πληθυσμός ενηλίκων με MDS, CMML και AML (20-30% μυελοβλάστες)

Ανεπιθύμητες ενέργειες θεωρούμενες ως πιθανώς ή ενδεχομένως σχετιζόμενες με τη χορήγηση του Vidaza εμφανίστηκαν στο 97 % των ασθενών.

Οι συχνότερες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στη βασική μελέτη (AZA PH GL 2003 CL 001) συμπεριλάμβαναν εμπύρετη ουδετεροπενία (8,0 %) και αναιμία (2,3 %), οι οποίες επίσης αναφέρθηκαν στις υποστηρικτικές μελέτες (CALGB 9221 και CALGB 8921). Άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από αυτές τις 3 μελέτες συμπεριλάμβαναν λοιμώξεις όπως ουδετεροπενική σηψαιμία (0,8%) και πνευμονία (2,5%) (μερικές με μοιραία έκβαση), θρομβοπενία (3,5%), αντιδράσεις υπερευαισθησίας (0,25%) και αιμορραγικά συμβάματα (π.χ. εγκεφαλική αιμορραγία [0,5%], αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα [0,8%] και ενδοκρανιακή αιμορραγία [0,5%]).

Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες από τη θεραπεία με azacitidine ήταν αιματολογικές αντιδράσεις (71,4 %) συμπεριλαμβανομένης της θρομβοπενίας, ουδετεροπενίας και λευκοπενίας (συνήθως Βαθμού 3-4), γαστρεντερικά συμβάματα (60,6 %) συμπεριλαμβανομένης της ναυτίας, εμέτου (συνήθως Βαθμού 1-2) ή αντιδράσεις στη θέση της ένεσης (77,1 %, συνήθως Βαθμού 1-2).

Πληθυσμός ενηλίκων ηλικίας 65 ετών ή άνω με AML με > 30% μυελοβλάστες

Οι συχνότερες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 10\%$) που παρατηρήθηκαν από τη μελέτη AZA-AML-001 εντός του σκέλους θεραπείας της azacitidine συμπεριλάμβαναν εμπύρετη ουδετεροπενία (25,0%), πνευμονία (20,3%) και πυρεξία (10,6%). Άλλες λιγότερο συχνά αναφερόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στο σκέλος θεραπείας της azacitidine συμπεριλάμβαναν σηψαιμία (5,1%), αναιμία (4,2%), ουδετεροπενική σηψαιμία (3,0%), ουρολοίμωξη (3,0%), θρομβοπενία (2,5%), ουδετεροπενία (2,1%), κυτταρίτιδα (2,1%), ζάλη (2,1%) και δύσπνοια (2,1%).

Οι συχνότερα αναφερόμενες ($\geq 30\%$) ανεπιθύμητες ενέργειες από τη θεραπεία με azacitidine ήταν γαστρεντερικά συμβάματα, συμπεριλαμβανομένης της δυσκοιλιότητας (41,9%), της ναυτίας (39,8%) και της διάρροιας (36,9%), (συνήθως Βαθμού 1-2), γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης συμπεριλαμβανομένης της πυρεξίας (37,7%, συνήθως Βαθμού 1-2) και αιματολογικά συμβάματα, συμπεριλαμβανομένης της εμπύρετης ουδετεροπενίας (32,2%) και της ουδετεροπενίας (30,1%), (συνήθως Βαθμού 3-4).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Ο παρακάτω Πίνακας 1 περιέχει ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία με azacitidine οι οποίες προέρχονται από τις κύριες κλινικές μελέτες σε MDS και AML και από την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία.

Οι συχνότητες καθορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα σύμφωνα με την υψηλότερη συχνότητα που παρατηρήθηκε σε οποιαδήποτε από τις κύριες κλινικές μελέτες.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ADRs) που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με MDS ή AML οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με azacitidine (κλινικές μελέτες και μετά την κυκλοφορία)

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη Γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	πνευμονία* (συμπεριλαμβανομένης βακτηριακής, ιογενούς και μυκητιασικής), ρινοφαρυγγίτιδα	σηψαιμία* (συμπεριλαμβ- ανομένης βακτηριακής, ιογενούς και μυκητιασικής), ουδετεροπενική σηψαιμία*, λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος (συμπεριλαμβάνει το ανώτερο και βρογχίτιδα), ουρολοίμωξη, κυτταρίτιδα, εκκολπωματίτιδα, μυκητιασική λοίμωξη του στόματος, κολπίτιδα, φαρυγγίτιδα, ρινίτιδα, απλός έρπης, δερματική λοίμωξη			νεκρωτική περιτ- ονίτιδα*
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	εμπύρετη ουδετεροπενία*, ουδετεροπενία, λευκοπενία, θρομβοπενία, αναιμία	πανκυτταροπενία*, ανεπάρκεια του μυελού των οστών			
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			αντιδράσεις υπερευαισθησίας		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	ανορεξία, μειωμένη όρεξη, υποκαλιαιμία	αφυδάτωση		σύνδρομο λύσης όγκου	
Ψυχιατρικές διαταραχές	αϋπνία	συγχυτική κατάσταση, άγχος			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	ζάλη, κεφαλαλγία	ενδοκρανιακή αιμορραγία*, συγκοπή, υπνηλία, λήθαργος			
Οφθαλμικές διαταραχές		αιμορραγία του οφθαλμού, αιμορραγία του επιπεφυκότα			
Καρδιακές διαταραχές		περικαρδιακή συλλογή	περικαρδίτιδα		
Αγγειακές διαταραχές		υπόταση*, υπέρταση, ορθοστατική υπόταση, αιμάτωμα			

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη Γνωστές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	δύσπνοια, επίσταξη	υπεξωκοτική συλλογή, δύσπνοια μετά κόπωση, φαρυγγολαρυγγικό άλγος		διάμεση πνευμονοπάθεια	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	διάρροια, έμετος, δυσκοιλιότητα, ναυτία, κοιλιακό άλγος (συμπεριλαμβάνει άλγος άνω κοιλιακής χώρας και κοιλιακή δυσφορία)	αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα* (συμπεριλαμβάνει αιμορραγία του στόματος), αιμορραγία αιμορροϊδων, στοματίτιδα, ουλορραγία, δυσπεψία			
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			ηπατική ανεπάρκεια*, προοδευτικό ηπατικό κώμα		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	πετέχειες, κνησμός (συμπεριλαμβάνει γενικευμένο), εξάνθημα, εκχύμωση	πορφύρα, αλωπεκία, κνίδωση, ερύθημα, εξάνθημα κηλιδώδες	οξεία εμπύρετη ουδετεροφιλική δερμάτωση, γαγγραινώδες πυόδερμα		
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	αρθραλγία, μυοσκελετικός πόνος (συμπεριλαμβάνει οσφυαλγία, πόνο στα οστά και τα άκρα)	μυϊκοί σπασμοί, μυαλγία			
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		νεφρική ανεπάρκεια*, αιματουρία, αυξημένη κρεατινίνη ορού	νεφρική σωληναριακή οξέωση		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	πυρεξία*, κόπωση, εξασθένιση, θωρακικό άλγος, ερύθημα της θέσης ένεσης, άλγος της θέσης ένεσης, αντίδραση της θέσης ένεσης (μη καθοριζόμενη)	μώλωπας, αιμάτωμα, σκλήρυνση, εξάνθημα, κνησμός, φλεγμονή, αποχρωματισμός, οζίδιο και αιμορραγία (στη θέση ένεσης), αίσθημα κακουχίας, ρίγη, αιμορραγία στη θέση του καθετήρα		νέκρωση της θέσης ένεσης (στη θέση ένεσης)	
Παρακλινικές εξετάσεις	σωματικό βάρος μειωμένο				

* = έχουν αναφερθεί σπάνια περιστατικά με μοιραία κατάληξη

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι συχνότερα αναφερόμενες ($\geq 10\%$) αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία με azacitidine περιλαμβάνουν αναιμία, θρομβοπενία, ουδετεροπενία, εμπύρετη ουδετεροπενία και λευκοπενία, και ήταν συνήθως Βαθμού 3 ή 4. Υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος εμφάνισης αυτών των συμβαμάτων κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 κύκλων, μετά από τους οποίους εμφανίζονται λιγότερο συχνά σε ασθενείς με αποκατάσταση της αιματολογικής λειτουργίας. Οι περισσότερες αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες αντιμετωπίστηκαν με τακτική παρακολούθηση των γενικών εξετάσεων αίματος και καθυστέρηση της χορήγησης azacitidine στον επόμενο κύκλο, προφυλακτική αντιβιοτική θεραπεία και/ή υποστήριξη με αυξητικό παράγοντα (π.χ. G-CSF) για την ουδετεροπενία και μεταγγίσεις για την αναιμία ή τη θρομβοπενία, ανάλογα με την περίπτωση.

Λοιμώξεις

Η μυελοκαταστολή μπορεί να οδηγήσει σε ουδετεροπενία και αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως σηψαιμία, συμπεριλαμβανομένης της ουδετεροπενικής σηψαιμίας και της πνευμονίας αναφέρθηκαν σε ασθενείς που λάμβαναν azacitidine, μερικές με μοιραία έκβαση. Οι λοιμώξεις μπορούν να αντιμετωπιστούν με χρήση φαρμάκων κατά των λοιμώξεων και υποστήριξη με αυξητικό παράγοντα (π.χ. G-CSF) για την ουδετεροπενία.

Αιμορραγία

Αιμορραγία μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν azacitidine. Αναφέρθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα και ενδοκρανιακή αιμορραγία. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα αιμορραγίας, ειδικά εκείνοι με προϋπάρχουσα ή σχετιζόμενη με τη θεραπεία θρομβοπενία.

Υπερευαισθησία

Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας αναφέρθηκαν σε ασθενείς που λάμβαναν azacitidine. Σε περίπτωση αναφυλακτοειδούς αντίδρασης, η θεραπεία με azacitidine θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να αρχίζει κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία.

Ανεπιθύμητες ενέργειες του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Η πλειοψηφία των δερματικών και υποδόριων ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν σχετιζόμενες με τη θέση της ένεσης. Καμία από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες δεν οδήγησε σε διακοπή της azacitidine, ή μείωση της δόσης της azacitidine στις βασικές μελέτες. Η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων ενεργειών εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 κύκλων με τάση μείωσης κατά τους επόμενους κύκλους. Υποδόριες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως εξάνθημα/φλεγμονή/κνησμός της θέσης ένεσης, εξάνθημα, ερύθημα και βλάβη δέρματος, μπορεί να χρειάζονται αντιμετώπιση με συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα, όπως αντισταμινικά, κορτικοστεροειδή και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα (ΜΣΑΦ). Αυτές οι δερματικές αντιδράσεις πρέπει να διακρίνονται από τις λοιμώξεις μαλακών μορίων, που εμφανίζονται μερικές φορές στη θέση της ένεσης. Λοιμώξεις μαλακών μορίων, συμπεριλαμβανομένης της κυτταρίτιδας και της νεκρωτικής περιτονίτιδας που σε σπάνιες περιπτώσεις οδήγησαν σε θάνατο, έχουν αναφερθεί με την azacitidine μετά την κυκλοφορία. Για την κλινική διαχείριση λοιμωδών ανεπιθύμητων ενεργειών, βλ. παράγραφο 4.8 Λοιμώξεις.

Ανεπιθύμητες ενέργειες του γαστρεντερικού συστήματος

Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες του γαστρεντερικού συστήματος που σχετίζονται με τη θεραπεία με azacitidine συμπεριλάμβαναν δυσκοιλιότητα, διάρροια, ναυτία και έμετο. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες αντιμετωπίστηκαν συμπτωματικά με αντιεμετικά για τη ναυτία και τον έμετο, αντιδιαρροϊκά για τη διάρροια, και καθαρτικά και/ή υπακτικά για τη δυσκοιλιότητα.

Νεφρικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Νεφρικές ανωμαλίες, οι οποίες κυμαίνονται από αυξημένη κρεατινίνη ορού και αιματοουρία έως νεφρική σωληναριακή οξέωση, νεφρική ανεπάρκεια και θάνατο, αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με azacitidine (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε ασθενείς με εκτεταμένο φορτίο όγκου λόγω μεταστατικής νόσου έχει αναφερθεί ηπατική

ανεπάρκεια, προοδευτικό ηπατικό κόμα και θάνατος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με azacitidine (βλ. παράγραφο 4.4).

Καρδιακά συμβλήματα

Δεδομένα από μια κλινική δοκιμή στην οποία επιτράπηκε η συμμετοχή ασθενών με γνωστό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου ή πνευμονοπάθειας έδειξαν στατιστικά σημαντική αύξηση στα καρδιακά συμβλήματα σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα AML, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με azacitidine (βλ. παράγραφο 4.4).

Πληθυσμός ηλικιωμένων

Είναι περιορισμένες οι διαθέσιμες πληροφορίες για την ασφάλεια με azacitidine σε ασθενείς ηλικίας ≥ 85 ετών (με 14 [5,9%] ασθενείς ηλικίας ≥ 85 ετών στη μελέτη AZA-AML-001).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Αναφέρθηκε μία περίπτωση υπερδοσολογίας με azacitidine κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών. Ένας ασθενής παρουσίασε διάρροια, ναυτία και έμετο αφού έλαβε μία εφάπαξ ενδοφλέβια δόση περίπου 290 mg/m², σχεδόν 4 φορές τη συνιστώμενη δόση έναρξης.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται με τις κατάλληλες εξετάσεις αίματος και θα πρέπει να λαμβάνει υποστηρικτική θεραπεία, εάν είναι απαραίτητο. Δεν υπάρχει κανένα γνωστό ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με azacitidine.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, ανάλογα πυριμιδίνης, κωδικός ATC: L01BC07

Μηχανισμός δράσης

Η azacitidine πιστεύεται ότι ασκεί τις αντινεοπλασματικές δράσεις της μέσω πολλαπλών μηχανισμών συμπεριλαμβανομένης της κυτταροτοξικότητας σε ανώμαλα αιμοποιητικά κύτταρα στον μυελό των οστών και της υπομεθυλίωσης του DNA. Οι κυτταροτοξικές δράσεις της azacitidine μπορεί να προκύπτουν από πολλαπλούς μηχανισμούς, συμπεριλαμβανομένης της αναστολής του DNA, RNA και της σύνθεσης πρωτεϊνών, της ενσωμάτωσης στο RNA και DNA και της ενεργοποίησης των οδών καταστροφής του DNA. Τα μη πολλαπλασιαστικά κύτταρα είναι σχετικά μη ευαίσθητα στην azacitidine. Η ενσωμάτωση της azacitidine στο DNA έχει ως αποτέλεσμα την απενεργοποίηση των μεθυλοτρανσφερασών του DNA, οδηγώντας σε υπομεθυλίωση του DNA. Η υπομεθυλίωση του DNA ανώμαλα μεθυλιωμένων γονιδίων που εμπλέκονται στη φυσιολογική ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου, στη διαφοροποίηση και στις οδούς θανάτου μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την επανέκφραση των γονιδίων και την αποκατάσταση των λειτουργιών καταστολής του καρκίνου στα καρκινικά κύτταρα. Η σχετική σπουδαιότητα της υπομεθυλίωσης του DNA έναντι της κυτταροτοξικότητας ή άλλων δράσεων της azacitidine στα κλινικά αποτελέσματα δεν έχει τεκμηριωθεί.

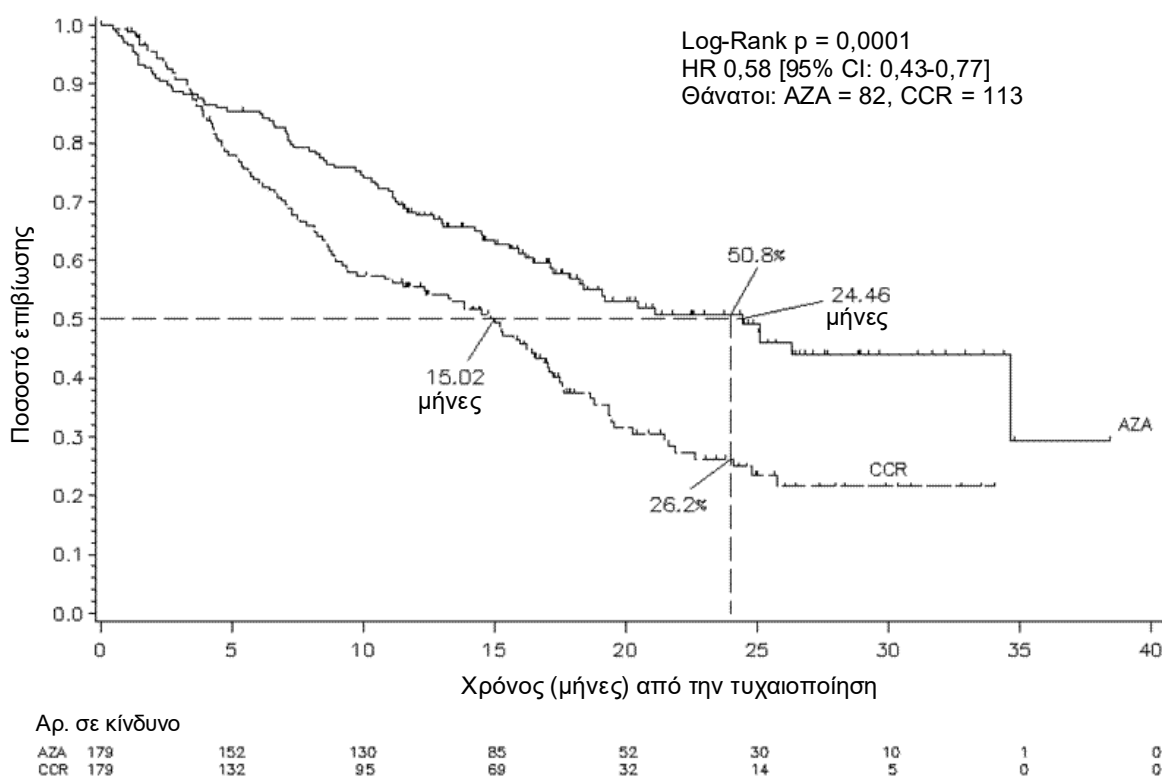
Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Πληθυσμός ενηλίκων [MDS, CMML και AML (20-30% μυελοβλάστες)]

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Vidaza μελετήθηκαν σε μια διεθνή, πολυκεντρική, ελεγχόμενη, ανοικτή, τυχαιοποιημένη, παράλληλων ομάδων, συγκριτική μελέτη φάσης 3

(AZA PH GL 2003 CL 001) σε ενήλικες ασθενείς με: μεσαίου-2 και υψηλού κινδύνου MDS σύμφωνα με το Διεθνές Προγνωστικό Σύστημα Βαθμολογίας (*International Prognostic Scoring System, IPSS*), αντιδραστική αναιμία με περίσσεια βλαστών (*refractory anaemia with excess blasts, RAEB*), ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών σε εκτροπή (*refractory anaemia with excess blasts in transformation, RAEB-T*) και τροποποιημένη χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία (*modified chronic myelomonocytic leukaemia, mCMML*) σύμφωνα με το Γαλλο-Αμερικανο-Βρετανικό (*French American British, FAB*) σύστημα ταξινόμησης. Ασθενείς με RAEB-T (21-30 % βλάστες) τώρα θεωρούνται ότι είναι ασθενείς με AML σύμφωνα με το τρέχον σύστημα ταξινόμησης του WHO. Η azacitidine συν βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα (*best supportive care, BSC*) (n = 179) συγκρίθηκε με συμβατικές θεραπευτικές αγωγές (*conventional care regimens, CCR*). Οι CCR περιλάμβαναν μονοθεραπεία BSC (n = 105), cytarabine χαμηλής δόσης συν BSC (n = 49) ή συνήθη χημειοθεραπεία εφόδου συν BSC (n = 25). Οι ασθενείς προεπιλέχθηκαν από τους ιατρούς τους σε 1 από τις 3 CCR πριν από την τυχαιοποίηση. Οι ασθενείς έλαβαν αυτήν την προεπιλεγμένη αγωγή εάν δεν είχαν τυχαιοποιηθεί στο Vidaza. Ως μέρος των κριτηρίων συμμετοχής, οι ασθενείς έπρεπε να έχουν κατάσταση απόδοσης 0-2 κατά την κλίμακα Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Ασθενείς με δευτεροπαθές MDS αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Το πρωτεύον τελικό σημείο της μελέτης ήταν η συνολική επιβίωση. Το Vidaza χορηγήθηκε σε υποδόρια δόση 75 mg/m² ημερησίως για 7 ημέρες, ακολουθούμενη από μία περίοδο διακοπής 21 ημερών (κύκλος θεραπείας 28 ημερών) για διάμεσο αριθμό 9 κύκλων (εύρος = 1-39) και μέση τιμή 10,2 κύκλων. Εντός του πληθυσμού με πρόθεση για θεραπεία (*Intent to Treat, ITT*), η διάμεση ηλικία ήταν τα 69 έτη (εύρος από 38 έως 88 έτη).

Στην ανάλυση με ITT 358 ασθενών (179 azacitidine και 179 CCR), η θεραπεία με Vidaza συσχετίστηκε με διάμεση επιβίωση 24,46 μηνών έναντι 15,02 μηνών για εκείνους τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με CCR, μια διαφορά 9,4 μηνών, με p τιμή στρωματοποιημένου ελέγχου log-rank 0,0001. Ο λόγος κινδύνου για τη δράση αυτής της θεραπείας ήταν 0,58 (95 % CI: 0,43, 0,77). Τα ποσοστά διετούς επιβίωσης ήταν 50,8 % στους ασθενείς που λάμβαναν azacitidine έναντι 26,2 % στους ασθενείς που λάμβαναν CCR (p < 0,0001).



ΚΛΕΙΔΙ: AZA = azacitidine, CCR = *conventional care regimens* (συμβατικές θεραπευτικές αγωγές), CI = *confidence interval* (διάστημα εμπιστοσύνης), HR = *hazard ratio* (λόγος κινδύνου)

Τα πλεονεκτήματα επιβίωσης του Vidaza ήταν συνεπή ανεξάρτητα από την επιλογή CCR (μονοθεραπεία BSC, cytarabine χαμηλής δόσης συν BSC ή συνήθη χημειοθεραπεία εφόδου συν BSC) που χρησιμοποιήθηκε στο σκέλος ελέγχου.

Όταν αναλύθηκαν οι κυτταρογενετικές υποομάδες σύμφωνα με το σύστημα IPSS, παρατηρήθηκαν ανάλογα ευρήματα ως προς τη διάμεση συνολική επιβίωση σε όλες τις ομάδες (καλά, μέτρια, κακά κυτταρογενετικά χαρακτηριστικά, συμπεριλαμβανομένης μονοσωμίας 7).

Στις αναλύσεις των ηλικιακών υποομάδων, παρατηρήθηκε αύξηση στη διάμεση συνολική επιβίωση σε όλες τις ομάδες (< 65 ετών, ≥ 65 ετών και ≥ 75 ετών).

Η θεραπεία με Vidaza συσχετίστηκε με διάμεσο χρόνο μέχρι τον θάνατο ή τον μετασχηματισμό σε AML 13,0 μηνών έναντι 7,6 μηνών για τους ασθενείς που έλαβαν CCR, μια βελτίωση 5,4 μηνών με p τιμή στρωματοποιημένου ελέγχου log-rank 0,0025.

Η θεραπεία με Vidaza συσχετίστηκε επίσης με μείωση στις κυτταροπενίες και τα σχετιζόμενα με αυτές συμπτώματα. Η θεραπεία με Vidaza οδήγησε σε μειωμένη ανάγκη για μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων. Από τους ασθενείς στην ομάδα της azacitidine που ήταν εξαρτώμενοι από μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων κατά την έναρξη της θεραπείας, 45,0 % από αυτούς τους ασθενείς απεξαρτήθηκαν από τη μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας, σε σύγκριση με 11,4 % των ασθενών στις συνδυασμένες ομάδες CCR (μια στατιστικά σημαντική (p < 0,0001) διαφορά 33,6 % (95 % CI: 22,4, 44,6)). Σε ασθενείς που ήταν εξαρτώμενοι από μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων κατά την έναρξη της θεραπείας και απεξαρτήθηκαν, η διάμεση διάρκεια απεξάρτησης από μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων ήταν 13 μήνες στην ομάδα της azacitidine.

Η ανταπόκριση αξιολογήθηκε από τον ερευνητή ή από την Ανεξάρτητη Επιτροπή Ανασκόπησης (*Independent Review Committee*, IRC). Η συνολική ανταπόκριση (πλήρης ύφεση [CR] + μερική ύφεση [PR]), όπως καθορίστηκε από τον ερευνητή, ήταν 29 % στην ομάδα της azacitidine και 12 % στη συνδυασμένη ομάδα CCR (p = 0,0001). Η συνολική ανταπόκριση (CR + PR), όπως καθορίστηκε από την επιτροπή IRC στη μελέτη AZA PH GL 2003 CL 001 ήταν 7 % (12/179) στην ομάδα της azacitidine σε σύγκριση με 1 % (2/179) στη συνδυασμένη ομάδα CCR (p = 0,0113). Οι διαφορές μεταξύ των αξιολογήσεων ανταπόκρισης της επιτροπής IRC και του ερευνητή οφείλονται στα κριτήρια της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας (*International Working Group*, IWG), τα οποία απαιτούν βελτίωση στις τιμές περιφερικού αίματος και διατήρηση αυτών των βελτιώσεων για τουλάχιστον 56 ημέρες. Όφελος σχετικά με την επιβίωση καταδείχθηκε επίσης σε ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν επιτύχει πλήρη/μερική ανταπόκριση μετά από τη θεραπεία με azacitidine. Αιματολογική βελτίωση (μεγάλη ή μικρή) όπως καθορίζεται από την επιτροπή IRC επετεύχθη στο 49 % των ασθενών που έλαβαν azacitidine σε σύγκριση με το 29 % των ασθενών που έλαβαν συνδυασμένη CCR (p < 0,0001).

Σε ασθενείς με μία ή περισσότερες κυτταρογενετικές ανωμαλίες κατά την έναρξη της θεραπείας, το ποσοστό των ασθενών με μεγάλη κυτταρογενετική ανταπόκριση ήταν παρόμοιο στην ομάδα της azacitidine και στη συνδυασμένη ομάδα CCR. Μικρή κυτταρογενετική ανταπόκριση ήταν στατιστικά σημαντικά (p = 0,0015) υψηλότερη στην ομάδα της azacitidine (34 %) σε σύγκριση με τη συνδυασμένη ομάδα CCR (10 %).

Πληθυσμός ενηλίκων ηλικίας 65 ετών ή άνω με AML με > 30 % μυελοβλάστες

Τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται παρακάτω αντιπροσωπεύουν τον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία που μελετήθηκε στην AZA-AML-001 (βλ. παράγραφο 4.1 για την εγκεκριμένη ένδειξη).

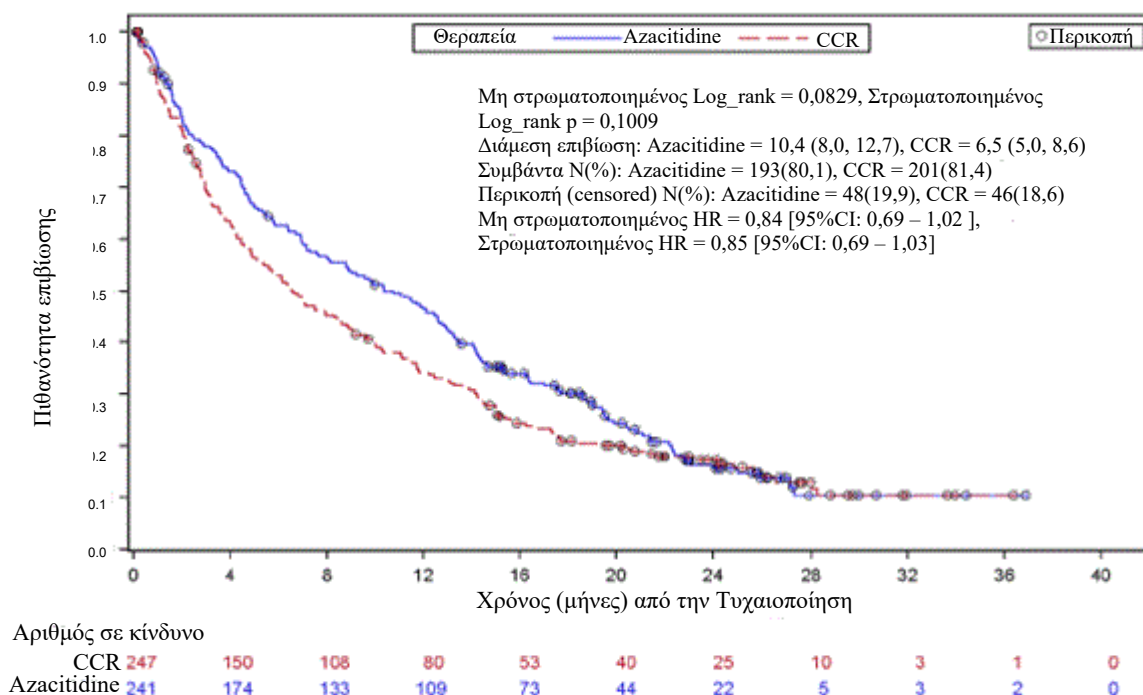
Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Vidaza μελετήθηκαν σε μια διεθνή, πολυκεντρική, ελεγχόμενη, ανοικτή, παράλληλων ομάδων μελέτη Φάσης 3 σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω με νεοδιαγνωσθείσα *de novo* ή δευτεροπαθή AML με >30 % μυελοβλάστες σύμφωνα με την κατάταξη του WHO, που δεν ήταν κατάλληλοι για HSCT. Το Vidaza συν BSC (n=241) συγκρίθηκε με CCR. Οι CCR περιλάμβαναν μονοθεραπεία BSC (n=45), cytarabine χαμηλής δόσης συν BSC (n=158) ή συνήθη εντατική χημειοθεραπεία με cytarabine και ανθρακυκλίνη συν BSC (n=44). Οι ασθενείς

προεπιλέχθηκαν από τον ιατρό τους σε 1 από τις 3 CCRs πριν από την τυχαιοποίηση. Οι ασθενείς έλαβαν την προεπιλεγμένη αγωγή εάν δεν είχαν τυχαιοποιηθεί στο Vidaza. Ως μέρος των κριτηρίων συμμετοχής, οι ασθενείς έπρεπε να έχουν κατάσταση απόδοσης 0-2 κατά την κλίμακα ECOG και μεσαίου ή χαμηλού κινδύνου κυτταρογενετικές ανωμαλίες. Το πρωτεύον τελικό σημείο της μελέτης ήταν η συνολική επιβίωση.

Το Vidaza χορηγήθηκε σε υποδόρια δόση 75 mg/m²/ημέρα για 7 ημέρες, ακολουθούμενη από μία περίοδο διακοπής 21 ημερών (κύκλος θεραπείας 28 ημερών) για διάμεσο αριθμό 6 κύκλων (εύρος: 1 έως 28). Ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία BSC είχαν διάμεσο αριθμό 3 κύκλων (εύρος: 1 έως 20), ασθενείς που έλαβαν cytarabine χαμηλής δόσης είχαν διάμεσο αριθμό 4 κύκλων (εύρος 1 έως 25) και ασθενείς που έλαβαν συνήθη εντατική χημειοθεραπεία είχαν διάμεσο αριθμό 2 κύκλων (εύρος: 1 έως 3, κύκλος εφόδου συν 1 ή 2 κύκλοι σταθεροποίησης).

Οι μεμονωμένες αρχικές παράμετροι ήταν συγκρίσιμες μεταξύ των ομάδων του Vidaza και των CCR. Η διάμεση ηλικία των ατόμων ήταν τα 75,0 έτη (εύρος: 64 έως 91 έτη), το 75,2 % ήταν Καυκάσιοι και το 59,0 % ήταν άνδρες. Κατά την έναρξη το 60,7 % ταξινομήθηκε ως AML μη άλλως καθοριζόμενη, το 32,4 % ως AML με μεταβολές σχετιζόμενες με μυελοδυσπλασία, το 4,1 % ως μυελογενή νεοπλάσματα σχετιζόμενα με τη θεραπεία και το 2,9 % ως AML με υποτροπιάζουσες γενετικές ανωμαλίες σύμφωνα με την κατάταξη του WHO.

Στην ITT ανάλυση 488 ασθενών (241 Vidaza και 247 CCR), η θεραπεία με Vidaza συσχετίστηκε με διάμεση επιβίωση 10,4 μηνών έναντι 6,5 μηνών για εκείνους που έλαβαν θεραπεία με CCR, μια διαφορά 3,8 μηνών, με p-τιμή στρωματοποιημένου ελέγχου log-rank 0,1009 (δίπλευρος). Ο λόγος κινδύνου για τη δράση της θεραπείας ήταν 0,85 (95 % CI=0,69, 1,03). Τα ποσοστά επιβίωσης ενός έτους ήταν 46,5 % σε ασθενείς που λάμβαναν Vidaza έναντι 34,3 % σε ασθενείς που λάμβαναν CCR.



Το μοντέλο Cox PH προσαρμοσμένο για προκαθορισμένους αρχικούς προγνωστικούς παράγοντες προσδιόρισε ένα HR για το Vidaza έναντι των CCR της τάξης του 0,80 (95% CI= 0,66, 0,99, p = 0,0355).

Επιπλέον, παρόλο που η μελέτη δεν διεξήχθη για να επιδείξει στατιστικά σημαντική διαφορά, κατά τη σύγκριση των ομάδων της azacitidine με την προεπιλεγμένη θεραπεία CCR, η επιβίωση των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Vidaza ήταν μεγαλύτερη σε διάρκεια σε σύγκριση με τις επιλογές θεραπείας

CCR, μονοθεραπεία BSC, cytarabine χαμηλής δόσης συν BSC, και ήταν παρόμοια σε σύγκριση με τη συνήθη εντατική χημειοθεραπεία συν BSC.

Σε όλες τις προκαθορισμένες ηλικιακές υποομάδες [(ηλικίας < 75 ετών & ≥ 75 ετών), φύλο, φυλή, κατάσταση απόδοσης κατά την κλίμακα ECOG (0 ή 1 & 2), αρχικός κυτταρογενετικός κίνδυνος (μεσαίος & χαμηλός), γεωγραφική περιοχή, κατάταξη της AML κατά WHO (συμπεριλαμβανομένης της AML με μεταβολές σχετιζόμενες με μυελοδυσπλασία), αρχικός αριθμός WBC ($\leq 5 \times 10^9/l$ & $> 5 \times 10^9/l$), αρχικοί μυελοβλάστες ($\leq 50\%$ & $> 50\%$) και προηγούμενο ιστορικό MDS] υπήρξε μια τάση στο όφελος της OS υπέρ του Vidaza. Σε λίγες προκαθορισμένες υποομάδες, ο λόγος κινδύνου της OS πέτυχε στατιστική σημαντικότητα, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με χαμηλό κυτταρογενετικό κίνδυνο, ασθενών με AML με μεταβολές σχετιζόμενες με μυελοδυσπλασία, ασθενών ηλικίας < 75 ετών, γυναικών ασθενών και λευκών ασθενών.

Αιματολογικές και κυτταρογενετικές ανταποκρίσεις αξιολογήθηκαν από τον ερευνητή και από την επιτροπή IRC με παρόμοια αποτελέσματα. Το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης [πλήρης ύφεση (CR) + πλήρης ύφεση με μη πλήρη αποκατάσταση των τιμών της γενικής εξέτασης αίματος (CRi)], όπως καθορίστηκε από την επιτροπή IRC ήταν 27,8 % στην ομάδα του Vidaza και 25,1 % στη συνδυασμένη ομάδα CCR ($p = 0,5384$). Σε ασθενείς στους οποίους επετεύχθη CR ή CRi, η διάμεση διάρκεια της ύφεσης ήταν 10,4 μήνες (95 % CI = 7,2, 15,2) για τα άτομα που έλαβαν Vidaza και 12,3 μήνες (95 % CI = 9,0, 17,0) για τα άτομα που έλαβαν CCR. Επίσης, απεδείχθη όφελος επιβίωσης σε ασθενείς στους οποίους δεν είχε επιτευχθεί πλήρης ανταπόκριση για το Vidaza σε σύγκριση με CCR.

Η θεραπεία με Vidaza βελτίωσε τις μετρήσεις του περιφερικού αίματος και οδήγησε σε μειωμένη ανάγκη για μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων. Ένας ασθενής θεωρήθηκε ως εξαρτώμενος από μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων ή αιμοπεταλίων κατά την έναρξη εάν το άτομο υπεβλήθη σε μία ή περισσότερες μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων ή αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια των 56 ημερών (8 εβδομάδων) από την τυχαιοποίηση ή πριν από αυτή, αντίστοιχα. Ένας ασθενής θεωρήθηκε ως ανεξάρτητος από μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων ή αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας εάν το άτομο δεν υπεβλήθη σε μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων ή αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια οποιωνδήποτε διαδοχικών 56 ημερών κατά τη διάρκεια της περιόδου αναφοράς, αντίστοιχα.

Το 38,5 % (95 % CI = 31,1, 46,2) των ασθενών στην ομάδα του Vidaza που ήταν εξαρτώμενοι από μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων κατά την έναρξη, έγινε ανεξάρτητο από μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας, σε σύγκριση με το 27,6 % (95 % CI = 20,9, 35,1) των ασθενών στις συνδυασμένες ομάδες CCR. Σε ασθενείς που ήταν εξαρτώμενοι από μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων κατά την έναρξη και στους οποίους επετεύχθη ανεξαρτησία από μετάγγιση κατά τη θεραπεία, η διάμεση διάρκεια της ανεξαρτησίας από μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων ήταν 13,9 μήνες στην ομάδα του Vidaza και δεν επετεύχθη στην ομάδα CCR.

Το 40,6 % (95 % CI = 30,9, 50,8) των ασθενών στην ομάδα του Vidaza που ήταν εξαρτώμενοι από μετάγγιση αιμοπεταλίων κατά την έναρξη, έγινε ανεξάρτητο από μετάγγιση αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας, σε σύγκριση με το 29,3 % (95 % CI = 19,7, 40,4) των ασθενών στις συνδυασμένες ομάδες CCR. Σε ασθενείς που ήταν εξαρτώμενοι από μετάγγιση αιμοπεταλίων κατά την έναρξη και στους οποίους επετεύχθη ανεξαρτησία από μετάγγιση κατά τη θεραπεία, η διάμεση διάρκεια της ανεξαρτησίας από μετάγγιση αιμοπεταλίων ήταν 10,8 μήνες στην ομάδα του Vidaza και 19,2 μήνες στην ομάδα CCR.

Η σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής (*Health- Related Quality of Life*, HRQoL) αξιολογήθηκε με τη χρήση του βασικού ερωτηματολογίου ποιότητας ζωής της Ευρωπαϊκής Οργάνωσης για την Έρευνα και τη Θεραπεία του Καρκίνου (*European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire*, EORTC QLQ-C30). Τα δεδομένα της HRQoL θα μπορούσαν να αναλυθούν για ένα υποσύνολο του συνολικού πληθυσμού της δοκιμής. Ενώ υπάρχουν περιορισμοί στην ανάλυση, τα διαθέσιμα δεδομένα υποδηλώνουν ότι οι ασθενείς δεν παρουσιάζουν σημαντική υποβάθμιση της ποιότητας της ζωής κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Vidaza.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά από υποδόρια χορήγηση εφάπαξ δόσης των 75 mg/m², η azacitidine απορροφήθηκε ταχέως με μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα 750 ± 403 ng/ml, οι οποίες παρουσιάστηκαν 0,5 h μετά τη χορήγηση της δόσης (το πρώτο σημείο δειγματοληψίας). Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της azacitidine μετά από υποδόρια σε σχέση με την ενδοφλέβια χορήγηση (εφάπαξ δόσεις των 75 mg/m²) ήταν περίπου 89 % με βάση την περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC).

Η περιοχή κάτω από την καμπύλη και η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) της υποδόριας χορήγησης της azacitidine ήταν περίπου ανάλογες εντός του εύρους δόσεων των 25 έως 100 mg/m².

Κατανομή

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, ο μέσος όγκος κατανομής ήταν 76 ± 26 l και η συστηματική κάθαρση ήταν 147 ± 47 l/h.

Βιομετασχηματισμός

Με βάση δεδομένα *in vitro*, ο μεταβολισμός της azacitidine δεν φαίνεται να μεσολαβείται από ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450 (CYPs), UDP-τρανσφεράσες του γλυκουρονικού οξέος (UGTs), σουλφοτρανσφεράσες (SULTs) και τρανσφεράσες της γλουταθειόνης (GSTs).

Η azacitidine υφίσταται αυθόρμητη υδρόλυση και απαμίνωση, η οποία μεσολαβείται από την απαμίνωση της κυτιδίνης. Σε κλάσματα S9 ανθρώπινου ήπατος, η δημιουργία μεταβολιτών ήταν ανεξάρτητη από το NADPH, το οποίο υποδεικνύει ότι ο μεταβολισμός της azacitidine δεν μεσολαβήθηκε από ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450. Μια μελέτη *in vitro* της azacitidine με καλλιεργημένα ανθρώπινα ηπατοκύτταρα υποδεικνύει ότι σε συγκεντρώσεις από 1,0 μM έως 100 μM (δηλ. μέχρι περίπου 30 φορές υψηλότερες από τις κλινικά επιτεύξιμες συγκεντρώσεις), η azacitidine δεν επάγει τα CYP 1A2, 2C19 ή 3A4 ή 3A5. Σε μελέτες για την αξιολόγηση της αναστολής μιας σειράς ισοενζύμων του P450 (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 και 3A4) η azacitidine σε συγκέντρωση έως και 100 μM δεν προκάλεσε αναστολή. Συνεπώς, επαγωγή ή αναστολή των ενζύμων CYP από την azacitidine σε κλινικά επιτεύξιμες συγκεντρώσεις πλάσματος είναι απίθανη.

Αποβολή

Η azacitidine απομακρύνεται γρήγορα από το πλάσμα με μέση ημίσεια ζωή απομάκρυνσης (t_{1/2}) 41 ± 8 λεπτά μετά από υποδόρια χορήγηση. Δεν παρατηρείται συσσώρευση μετά από υποδόρια χορήγηση 75 mg/m² azacitidine εφάπαξ ημερησίως για 7 ημέρες. Η απέκκριση μέσω των ούρων είναι η κύρια οδός απομάκρυνσης της azacitidine και/ή των μεταβολιτών της. Μετά από ενδοφλέβια και υποδόρια χορήγηση ¹⁴C-azacitidine, 85 και 50 % της χορηγηθείσας ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα ούρα αντίστοιχα, ενώ < 1 % ανακτήθηκε στα κόπρανα.

Ειδικές ομάδες

Οι επιδράσεις της ηπατικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.2), του φύλου, της ηλικίας ή της φυλής στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της azacitidine δεν έχουν επίσημα μελετηθεί.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η νεφρική δυσλειτουργία δεν έχει σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική έκθεση της azacitidine μετά από εφάπαξ και πολλαπλές υποδόριες χορηγήσεις. Μετά από υποδόρια χορήγηση εφάπαξ δόσης των 75 mg/m², οι μέσες τιμές έκθεσης (AUC και C_{max}) από άτομα με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία αυξήθηκαν κατά 11-21 %, 15-27 % και 41-66 %, αντίστοιχα, σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Ωστόσο, η έκθεση ήταν εντός του ίδιου γενικού εύρους των εκθέσεων που παρατηρήθηκαν σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η azacitidine μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία χωρίς προσαρμογή της αρχικής δόσης, εφόσον αυτοί οι ασθενείς παρακολουθούνται για τοξικότητα δεδομένου ότι η azacitidine και/ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται κυρίως μέσω των νεφρών.

Φαρμακογονιδιακή

Η δράση γνωστών πολυμορφισμών της απαμινάσης της κυτιδίνης στο μεταβολισμό της azacitidine δεν έχει επισήμως διερευνηθεί.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η azacitidine επάγει τόσο γονιδιακές μεταλλάξεις όσο και χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε κυτταρικά συστήματα βακτηρίων και θηλαστικών *in vitro*. Η ενδεχόμενη καρκινογόνος δράση της azacitidine αξιολογήθηκε σε ποντικούς και αρουραίους. Η azacitidine προκάλεσε όγκους του αιμοποιητικού συστήματος σε θηλυκούς ποντικούς, όταν χορηγήθηκε ενδοπεριτοναϊκά 3 φορές την εβδομάδα για 52 εβδομάδες. Παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα όγκων στο λεμφοδίκτυο σύστημα, τον πνεύμονα, τον μαζικό αδένα και το δέρμα σε ποντικούς στους οποίους χορηγήθηκε azacitidine ενδοπεριτοναϊκά για 50 εβδομάδες. Μια μελέτη ογκογόνου δράσης σε αρουραίους αποκάλυψε *ne einheitliche, trübe Suspension ent*

Μελέτες πρώιμης εμβρυοτοξικότητας σε ποντικούς αποκάλυψε συχνότητα 44 % ενδομήτριου εμβρυϊκού θανάτου (αυξημένη απορρόφηση) μετά από εφάπαξ ενδοπεριτοναϊκή ένεση azacitidine κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης. Ανιχνεύθηκαν αναπτυξιακές ανωμαλίες στον εγκέφαλο σε ποντικούς στους οποίους χορηγήθηκε azacitidine κατά ή πριν τη σύγκλιση της σκληράς υπερώας. Στους αρουραίους, η azacitidine δεν προκάλεσε ανεπιθύμητες αντιδράσεις όταν χορηγήθηκε προ της εμφύτευσης, αλλά ήταν σαφώς εμβρυοτοξική όταν χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης. Οι εμβρυϊκές ανωμαλίες κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης στους αρουραίους συμπεριλάμβαναν: ανωμαλίες του ΚΝΣ (εξεγκεφαλία/εγκεφαλοκλήλη), ανωμαλίες των άκρων (μικρομελία, στρεβλοποδία, συνδακτυλία, ολιγοδακτυλία) και άλλες (μικροφθαλμία, μικρογναθία, γαστροσχιστία, οίδημα και ανωμαλίες των πλευρών).

Η χορήγηση της azacitidine σε αρσενικούς ποντικούς πριν από το ζευγάρωμα με θηλυκούς ποντικούς στους οποίους δεν είχε χορηγηθεί η ουσία είχε ως αποτέλεσμα μειωμένη γονιμότητα και απώλεια απογόνων κατά τη διάρκεια της επακόλουθης εμβρυϊκής και μεταγεννητικής ανάπτυξης. Η χορήγηση σε αρσενικούς αρουραίους είχε ως αποτέλεσμα μειωμένο βάρος των όρχεων και επιδιδυμίδων, μειωμένους αριθμούς σπερματοζωαρίων, μειωμένα ποσοστά κύησης, αύξηση μη φυσιολογικών εμβρύων και αυξημένη απώλεια εμβρύων στα θηλυκά με τα οποία ζευγάρωσαν (βλ. παράγραφο 4.4).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαννιτόλη (E421)

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο κόνεως:

4 χρόνια

Μετά την ανασύσταση:

Όταν η ανασύσταση του Vidaza γίνεται χρησιμοποιώντας ύδωρ για ενέσιμα το οποίο δεν είναι υπό ψύξη, η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση του ανασυσταμένου φαρμακευτικού προϊόντος καταδείχθηκε στους 25 °C για 45 λεπτά και στους 2 °C έως 8 °C για 8 ώρες.

Η διάρκεια ζωής του ανασυσταμένου φαρμακευτικού προϊόντος μπορεί να παραταθεί κάνοντας ανασύσταση με ύδωρ για ενέσιμα υπό ψύξη (2 °C έως 8 °C). Όταν η ανασύσταση του Vidaza γίνεται χρησιμοποιώντας ύδωρ για ενέσιμα υπό ψύξη (2 °C έως 8 °C), η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση του ανασυσταμένου φαρμακευτικού προϊόντος καταδείχθηκε στους 2 °C έως 8 °C για 22 ώρες.

Από μικροβιολογικής άποψης, το ανασυσταμένο προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 8 ώρες στους 2 °C έως 8 °C όταν η ανασύσταση γίνεται με ύδωρ για ενέσιμα το οποίο δεν είναι υπό ψύξη ή όχι για περισσότερο από 22 ώρες όταν η ανασύσταση γίνεται χρησιμοποιώντας ύδωρ για ενέσιμα υπό ψύξη (2 °C έως 8 °C).

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη ανοιγμένα φιαλίδια

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Ανασυσταμένο εναιώρημα

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Αχρωμο φιαλίδιο από γυαλί τύπου I σφραγισμένο με βουτυλικό ελαστομερές πώμα εισχώρησης και σφράγιση αλουμινίου με πλαστικό κουμπί από πολυπροπυλένιο, που περιέχει 100 mg azacitidine.

Μέγεθος συσκευασίας: 1 φιαλίδιο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Συστάσεις για ασφαλή χειρισμό

Το Vidaza είναι ένα κυτταροτοξικό φαρμακευτικό προϊόν και, όπως με άλλες πιθανώς τοξικές ουσίες, απαιτείται προσοχή κατά τον χειρισμό και την παρασκευή των εναιωρημάτων azacitidine. Θα πρέπει να εφαρμόζονται οι διαδικασίες για τον κατάλληλο χειρισμό και απόρριψη των αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Σε περίπτωση που η ανασυσταμένη azacitidine έλθει σε επαφή με το δέρμα, πλύνετε αμέσως σχολαστικά με σαπούνι και νερό. Εάν έλθει σε επαφή με βλεννογόνιους υμένες, ξεπλύνετε σχολαστικά με άφθονο νερό.

Διαδικασία ανασύστασης

Η ανασύσταση του Vidaza θα πρέπει να γίνεται χρησιμοποιώντας ύδωρ για ενέσιμα. Η διάρκεια ζωής του ανασυσταμένου φαρμακευτικού προϊόντος μπορεί να παραταθεί κάνοντας ανασύσταση με ύδωρ για ενέσιμα υπό ψύξη (2 °C έως 8 °C). Λεπτομέρειες για τη φύλαξη του ανασυσταμένου προϊόντος παρέχονται παρακάτω.

1. Θα πρέπει να συγκεντρωθούν τα ακόλουθα είδη:
Φιαλίδιο(α) azacitidine, φιαλίδιο(α) με ύδωρ για ενέσιμα, μη αποστειρωμένα χειρουργικά γάντια, βαμβάκι με οινόπνευμα, σύριγγα(ες) ένεσης των 5 ml με βελόνα(ες).
2. 4 ml ύδατος για ενέσιμα θα πρέπει να αναρροφηθούν στη σύριγγα, διασφαλίζοντας ότι έχει αφαιρεθεί όλος ο αέρας που τυχόν έχει παγιδευτεί στη σύριγγα.
3. Η βελόνα της σύριγγας που περιέχει 4 ml ύδατος για ενέσιμα θα πρέπει να εισαχθεί διαμέσου του ελαστικού πώματος του φιαλιδίου azacitidine και να ακολουθήσει ένεση του ύδατος για ενέσιμα στο φιαλίδιο.

4. Μετά την αφαίρεση της σύριγγας και της βελόνας, το φιαλίδιο θα πρέπει να αναταραχθεί έντονα μέχρι να επιτευχθεί ένα ομοιόμορφο νεφελώδες εναιώρημα. Μετά την ανασύσταση, κάθε ml εναιωρήματος θα περιέχει 25 mg azacitidine (100 mg/4 ml). Το ανασυσταμένο προϊόν είναι ένα ομοιογενές, νεφελώδες εναιώρημα, ελεύθερο συσσωματωμάτων. Το προϊόν θα πρέπει να απορριφθεί εάν περιέχει μεγάλα σωματίδια ή συσσωματώματα. Μη διηθήσετε το εναιώρημα μετά την ανασύστασή του καθώς αυτό θα μπορούσε να απομακρύνει τη δραστική ουσία. Πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι ορισμένοι προσαρμογείς, spikes και κλειστά συστήματα περιέχουν φίλτρα, επομένως τέτοια συστήματα δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος μετά την ανασύσταση.
5. Το ελαστικό πάμα θα πρέπει να καθαριστεί και να εισαχθεί εντός του φιαλιδίου μια καινούρια σύριγγα με βελόνα. Το φιαλίδιο θα πρέπει να αναποδογυριστεί, διασφαλίζοντας ότι το άκρο της βελόνας βρίσκεται κάτω από την επιφάνεια του υγρού. Το έμβολο θα πρέπει τότε να τραβηχτεί προς τα πίσω για να αναρροφηθεί η ποσότητα φαρμακευτικού προϊόντος που απαιτείται για την κατάλληλη δόση, διασφαλίζοντας ότι έχει αφαιρεθεί όλος ο αέρας που τυχόν έχει παγιδευτεί στη σύριγγα. Η σύριγγα με τη βελόνα θα πρέπει τότε να αφαιρεθεί από το φιαλίδιο και η βελόνα να πεταχτεί.
6. Μια καινούρια υποδόρια βελόνα (συνιστώμενο διαμέτρημα 25) θα πρέπει τότε να στερεωθεί καλά στη σύριγγα. Εναιώρημα δεν θα πρέπει να περάσει από τη βελόνα πριν από την ένεση, για να μειωθεί η πιθανότητα εμφάνισης τοπικών αντιδράσεων στη θέση της ένεσης.
7. Όταν χρειάζονται περισσότερα από 1 φιαλίδια, όλα τα παραπάνω βήματα για την παρασκευή του εναιωρήματος θα πρέπει να επαναληφθούν. Για δόσεις για τις οποίες απαιτούνται περισσότερα από 1 φιαλίδια, η δόση θα πρέπει να μοιραστεί εξίσου π.χ. δόση 150 mg = 6 ml, 2 σύριγγες με 3 ml σε κάθε σύριγγα. Λόγω κατακράτησης στο φιαλίδιο και στη βελόνα, ενδέχεται να μην είναι εφικτή η αναρρόφηση ολόκληρης της ποσότητας του εναιωρήματος από το φιαλίδιο.
8. Το περιεχόμενο της σύριγγας χορήγησης της δόσης πρέπει να επανεναιωρηθεί αμέσως πριν τη χορήγηση. Η σύριγγα που περιέχει το ανασυσταμένο εναιώρημα θα πρέπει να αφεθεί για μέχρι 30 λεπτά πριν τη χορήγηση να αποκτήσει θερμοκρασία δωματίου περίπου 20 °C-25 °C. Εάν περάσει χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 30 λεπτών, το εναιώρημα θα πρέπει να απορριφθεί κατάλληλα και να παρασκευαστεί νέα δόση. Για την επανεναιώρηση, κυλήστε έντονα τη σύριγγα ανάμεσα στις παλάμες σας μέχρι να επιτύχετε ένα ομοιόμορφο, νεφελώδες εναιώρημα. Το προϊόν θα πρέπει να απορριφθεί εάν περιέχει μεγάλα σωματίδια ή συσσωματώματα.

Φύλαξη του ανασυσταμένου προϊόντος

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

Υπολογισμός μεμονωμένης δόσης

Η συνολική δόση σύμφωνα με τη σωματική επιφάνεια (BSA) μπορεί να υπολογιστεί ως εξής:

$$\text{Συνολική δόση (mg)} = \text{Δόση (mg/m}^2\text{)} \times \text{BSA (m}^2\text{)}$$

Ο ακόλουθος πίνακας παρέχεται μόνο ως παράδειγμα του πώς υπολογίζονται μεμονωμένες δόσεις azacitidine, οι οποίες βασίζονται σε μία μέση τιμή BSA 1,8 m².

<u>Δόση mg/m²</u> <u>(% της συνιστώμενης</u> <u>δόσης έναρξης)</u>	<u>Συνολική δόση με</u> <u>βάση τιμή BSA 1,8 m²</u>	<u>Αριθμός απαιτούμενων</u> <u>φιαλιδίων</u>	<u>Συνολικός όγκος</u> <u>ανασυσταμένου</u> <u>εναιωρήματος που</u> <u>απαιτείται</u>
75 mg/m ² (100 %)	135 mg	2 φιαλίδια	5,4 ml
37,5 mg/m ² (50 %)	67,5 mg	1 φιαλίδιο	2,7 ml
25 mg/m ² (33 %)	45 mg	1 φιαλίδιο	1,8 ml

Τρόπος χορήγησης

Το ανασυσταμένο Vidaza θα πρέπει να ενίεται υποδόρια (εισαγάγετε τη βελόνα υπό γωνία 45-90°) χρησιμοποιώντας βελόνα διαμέτρηματος 25 στο άνω μέρος του βραχίονα, το μηρό ή την κοιλιακή χώρα.

Δόσεις μεγαλύτερες από 4 ml θα πρέπει να ενίονται σε δύο ξεχωριστά σημεία.

Οι θέσεις της ένεσης θα πρέπει να εναλλάσσονται. Οι νέες ενέσεις θα πρέπει να χορηγούνται σε απόσταση τουλάχιστον 2,5 cm από το προηγούμενο σημείο και ποτέ σε περιοχές όπου το σημείο παρουσιάζει ευαισθησία, μώλωπες, ερυθρότητα ή σκλήρυνση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/488/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Δεκεμβρίου 2008
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 13 Νοεμβρίου 2013

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vidaza 25 mg/ml κόνις για ενέσιμο εναιώρημα
Azacitidine

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg azacitidine. Μετά την ανασύσταση, κάθε ml εναιωρήματος περιέχει 25 mg azacitidine.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επίσης περιέχει μαννιτόλη.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για ενέσιμο εναιώρημα.
1 φιαλίδιο – 100 mg

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για μία μόνο χρήση. Αναταράξτε το εναιώρημα έντονα πριν τη χορήγηση.
Υποδόρια χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Κυτταροτοξικό

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης για τη διάρκεια ζωής του ανασυσταμένου φαρμάκου.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/488/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Vidaza 25 mg/ml κόνις για ενέσιμο εναιώρημα
Azacitidine
Υποδόρια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

100 mg

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Vidaza 25 mg/ml κόνις για ενέσιμο εναιώρημα Azacitidine

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Vidaza και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Vidaza
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Vidaza
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Vidaza
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Vidaza και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Vidaza

Το Vidaza είναι ένας αντικαρκινικός παράγοντας που ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται «αντιμεταβολίτες». Το Vidaza περιέχει τη δραστική ουσία «azacitidine».

Ποια είναι η χρήση του Vidaza

Το Vidaza χρησιμοποιείται σε ενήλικους που δεν μπορούν να υποβληθούν σε μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων για τη θεραπεία:

- μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων (*myelodysplastic syndromes*, MDS) υψηλού κινδύνου.
- της χρόνιας μυελομονοκυτταρικής λευχαιμίας (*chronic myelomonocytic leukaemia*, CMML).
- της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (*acute myeloid leukaemia*, AML).

Αυτές είναι νόσοι που επηρεάζουν τον μυελό των οστών και μπορούν να προκαλέσουν προβλήματα στη φυσιολογική παραγωγή αιμοσφαιρίων.

Πώς δρα το Vidaza

Το Vidaza δρα εμποδίζοντας την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων. Η azacitidine ενσωματώνεται στο γενετικό υλικό των κυττάρων (ριβονουκλεϊκό οξύ (RNA) και δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ (DNA)). Θεωρείται ότι δρα μεταβάλλοντας τον τρόπο με τον οποίο το κύτταρο ενεργοποιεί και απενεργοποιεί τα γονίδια και επίσης παρεμβαίνοντας στην παραγωγή νέου RNA και DNA. Αυτές οι δράσεις θεωρείται ότι διορθώνουν τα προβλήματα ωρίμανσης και ανάπτυξης των νέων αιμοσφαιρίων στο μυελό των οστών που προκαλούν μυελοδυσπλαστικές διαταραχές καθώς και ότι καταστρέφουν τα καρκινικά κύτταρα στη λευχαιμία.

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν έχετε οποιοσδήποτε ερωτήσεις σχετικά με τον τρόπο δράσης του Vidaza ή γιατί αυτό το φάρμακο συνταγογραφήθηκε για σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Vidaza

Μην χρησιμοποιήσετε το Vidaza

- σε περίπτωση αλλεργίας στην azacitidine ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που πάσχετε από προχωρημένο καρκίνο του ήπατος.
- σε περίπτωση που θηλάζετε.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Vidaza:

- εάν έχετε μειωμένο αριθμό αιμοπεταλίων, ερυθρών ή λευκών αιμοσφαιρίων.
- εάν έχετε νόσο των νεφρών.
- εάν έχετε νόσο του ήπατος.
- εάν είχατε ποτέ μια καρδιακή πάθηση ή καρδιακή προσβολή ή οποιοδήποτε ιστορικό πνευμονικής νόσου.

Εξέταση αίματος

Θα κάνετε εξετάσεις αίματος πριν αρχίσετε τη θεραπεία με Vidaza και κατά την έναρξη κάθε περιόδου θεραπείας (που ονομάζεται 'κύκλος'). Αυτό γίνεται για να ελεγχθεί ότι έχετε επαρκή αριθμό αιμοσφαιρίων και ότι το ήπαρ και οι νεφροί σας λειτουργούν κανονικά.

Παιδιά και έφηβοι

Το Vidaza δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Vidaza

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα. Αυτό απαιτείται διότι το Vidaza μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης ορισμένων άλλων φαρμάκων. Επίσης, ορισμένα άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του Vidaza.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Κύηση

Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε το Vidaza κατά τη διάρκεια της κύησης, διότι μπορεί να είναι επιβλαβές για το μωρό σας.

Χρησιμοποιήστε μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια και μέχρι 3 μήνες μετά τη θεραπεία.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Θηλασμός

Δεν πρέπει να θηλάζετε ενώ χρησιμοποιείτε το Vidaza. Δεν είναι γνωστό εάν αυτό το φάρμακο περνά στο μητρικό γάλα.

Γονιμότητα

Οι άνδρες δεν θα πρέπει να κάνουν παιδί ενώ βρίσκονται υπό θεραπεία με Vidaza. Χρησιμοποιήστε μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια και μέχρι 3 μήνες μετά τη θεραπεία με αυτό το φάρμακο.

Συζητήστε με τον γιατρό σας εάν επιθυμείτε να φυλάξετε το σπέρμα σας πριν υποβληθείτε στη συγκεκριμένη θεραπεία.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε οποιαδήποτε εργαλεία ή μηχανήματα εάν εμφανίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως κόπωση.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Vidaza

Πριν σας χορηγήσει το Vidaza, ο γιατρός σας θα σας δώσει ένα άλλο φάρμακο για να αποφύγετε τη ναυτία και τον έμετο στην αρχή κάθε κύκλου θεραπείας.

- Η συνιστώμενη δόση είναι 75 mg ανά m² σωματικής επιφάνειας. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει τη δόση αυτού του φαρμάκου, ανάλογα με τη γενική σας κατάσταση, το ύψος και το βάρος σας. Ο γιατρός σας θα ελέγχει την πρόδοό σας και μπορεί να αλλάξει τη δόση σας εάν είναι απαραίτητο.
- Το Vidaza χορηγείται κάθε μέρα για μία εβδομάδα, ακολουθούμενο από μια περίοδο διακοπής 3 εβδομάδων. Αυτός ο “κύκλος θεραπείας” θα επαναλαμβάνεται κάθε 4 εβδομάδες. Συνήθως λαμβάνετε τουλάχιστον 6 κύκλους θεραπείας.

Αυτό το φάρμακο θα σας χορηγηθεί ως ένεση κάτω από το δέρμα (υποδόρια) από γιατρό ή νοσοκόμο. Μπορεί να σας χορηγηθεί υποδόρια στο μηρό, την κοιλιά ή το άνω μέρος του βραχίονα.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- **Υπνηλία, τρέμουλο, ίκτερος, κοιλιακός μετεωρισμός και εύκολοι μωλωπισμοί.** Αυτά μπορεί να αποτελούν συμπτώματα ηπατικής ανεπάρκειας που μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή.
- **Οίδημα των κάτω άκρων και των ποδιών, πόνος στην πλάτη, μείωση της ούρησης, αυξημένη δίψα, ταχυπαλμία, ζάλη και ναυτία, έμετος ή μειωμένη όρεξη και αίσθηση σύγχυσης, ανησυχίας ή κόπωσης.** Αυτά μπορεί να αποτελούν συμπτώματα νεφρικής ανεπάρκειας που μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή.
- **Πυρετός.** Αυτό θα μπορούσε να οφείλεται σε λοίμωξη ως αποτέλεσμα χαμηλών επιπέδων λευκών αιμοσφαιρίων, η οποία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή.
- **Θωρακικό άλγος ή δύσπνοια, τα οποία μπορεί να συνοδεύονται από πυρετό.** Αυτό μπορεί να οφείλεται σε λοίμωξη του πνεύμονα η οποία ονομάζεται “πνευμονία” και μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή.
- **Αιμορραγία.** Όπως αίμα στα κόπρανα λόγω αιμορραγίας του στομάχου ή του εντέρου, ή όπως αιμορραγία στο εσωτερικό του κεφαλιού σας. Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα χαμηλών επιπέδων αιμοπεταλίων στο αίμα σας.
- **Δυσκολία στην αναπνοή, οίδημα των χειλέων, κνησμός ή εξάνθημα.** Αυτό μπορεί να οφείλεται σε μία αλλεργική αντίδραση (αντίδραση υπερευαισθησίας).

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Μειωμένος αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία). Μπορεί να αισθανθείτε κόπωση και να είστε ωχρός.
- Μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων. Αυτό μπορεί να συνοδεύεται από πυρετό. Είναι επίσης πιθανό να εμφανίζετε αυξημένη τάση για λοιμώξεις.
- Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων (θρομβοπενία). Εμφανίζετε αυξημένη τάση για αιμορραγία και μώλωπες.
- Δυσκοιλιότητα, διάρροια, ναυτία, έμετος.
- Πνευμονία.
- Θωρακικό άλγος, δύσπνοια.
- Κούραση (κόπωση).
- Αντίδραση στη θέση της ένεσης, συμπεριλαμβανομένων ερυθρότητας, πόνου ή δερματικής αντίδρασης.
- Απώλεια όρεξης.

- Πόνοι στις αρθρώσεις.
- Μώλωπες.
- Εξάνθημα.
- Κόκκινα ή μωβ στίγματα κάτω από το δέρμα.
- Πόνος στην κοιλιά (κοιλιακό άλγος).
- Κνησμός.
- Πυρετός.
- Ερεθισμένη μύτη και κυνάγχη.
- Ζάλη.
- Κεφαλαλγία.
- Δυσκολία στον ύπνο (αϋπνία).
- Ρινορραγία (επίσταξη).
- Μυϊκός πόνος.
- Αδυναμία (εξασθένιση).
- Απώλεια βάρους.
- Χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα σας.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- Ενδοκρανιακή αιμορραγία.
- Λοίμωξη του αίματος προκαλούμενη από βακτήρια (σηψαιμία). Αυτό μπορεί να οφείλεται σε χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα σας.
- Ανεπάρκεια μυελού των οστών. Αυτό μπορεί να προκαλέσει χαμηλά επίπεδα ερυθρών και λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων.
- Ένας τύπος αναιμίας όπου τα ερυθρά και λευκά αιμοσφαίρια και τα αιμοπετάλια σας είναι μειωμένα.
- Λοίμωξη στα ούρα σας.
- Ιογενής λοίμωξη που προκαλεί φυσαλίδες στο δέρμα (έρπης).
- Αιμορραγία των ούλων, αιμορραγία του στομάχου ή του εντέρου, αιμορραγία από το ορθό λόγω αιμορροϊδων (αιμορραγία αιμορροϊδων), αιμορραγία του οφθαλμού, αιμορραγία κάτω ή μέσα από το δέρμα (αιμάτωμα).
- Αίμα στα ούρα.
- Έλκη του στόματος ή της γλώσσας.
- Μεταβολές του δέρματος στη θέση της ένεσης. Αυτές περιλαμβάνουν οίδημα, σκληρούς όζους, μώλωπες, αιμορραγία μέσα από το δέρμα (αιμάτωμα), εξάνθημα, κνησμό και μεταβολές στο χρώμα του δέρματος.
- Ερυθρότητα του δέρματος.
- Λοίμωξη του δέρματος (κυτταρίτιδα).
- Λοίμωξη της μύτης και του λαιμού, ή κυνάγχη.
- Ερεθισμός ή καταρροή της μύτης ή των ρινικών κόλπων (κολπίτιδα).
- Υψηλή ή χαμηλή πίεση του αίματος (υπέρταση ή υπόταση).
- Δύσπνοια όταν κινείστε.
- Πόνος στο λαιμό και τις φωνητικές χορδές.
- Δυσπεψία.
- Λήθαργος.
- Γενικό αίσθημα αδιαθεσίας.
- Άγχος.
- Σύγχυση.
- Τριχόπτωση.
- Νεφρική ανεπάρκεια.
- Αφυδάτωση.
- Λευκό επίχρισμα που καλύπτει τη γλώσσα, την εσωτερική πλευρά των μάγουλων και μερικές φορές τον ουρανίσκο σας, τα ούλα και τις αμυγδαλές (μυκητιασική λοίμωξη του στόματος).
- Λιποθυμία.

- Πτώση της αρτηριακής πίεσης όταν στέκεστε όρθιοι (ορθοστατική υπόταση) που οδηγεί σε ζάλη κατά τη μετακίνηση σε όρθια ή καθιστή θέση.
- Νύστα, νωθρότητα (υπνηλία).
- Αιμορραγία που οφείλεται σε γραμμή καθετήρα.
- Μια ασθένεια που επηρεάζει το έντερο η οποία μπορεί να οδηγήσει σε πυρετό, εμετό και πόνο στο στομάχι (εκκολπωματίτιδα).
- Υγρό γύρω από τους πνεύμονες (υπεξωκοτική συλλογή).
- Τρέμουλο (ρίγη).
- Μυϊκοί σπασμοί.
- Εξάνθημα στο δέρμα με αυξημένη φαγούρα (κνίδωση).
- Συλλογή υγρού γύρω από την καρδιά (περικαρδιακή συλλογή).

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)

- Αλλεργική αντίδραση (αντίδραση υπερευαισθησίας).
- Τρέμουλο.
- Ηπατική ανεπάρκεια.
- Μεγάλες βαθυκόκκινου χρώματος, διογκωμένες, επώδυνες κηλίδες στο δέρμα με πυρετό.
- Επώδυνη εξέλκωση του δέρματος (γαγγραινώδες τυόδερμα).
- Φλεγμονή της μεμβράνης που περιβάλλει την καρδιά (περικαρδίτιδα).

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 1.000 άτομα)

- Ξηρός βήχας.
- Ανώδυνο πρήξιμο στις άκρες των δακτύλων (πληκτροδακτυλία).
- Σύνδρομο λύσης όγκου – μεταβολικές επιπλοκές που μπορεί να προκύψουν κατά τη θεραπεία του καρκίνου και μερικές φορές ακόμα και χωρίς θεραπεία. Αυτές οι επιπλοκές προκαλούνται από το προϊόν των καρκινικών κυττάρων που πεθαίνουν και μπορεί να περιλαμβάνουν τα ακόλουθα: μεταβολές στη χημεία του αίματος, υψηλό κάλιο, φώσφορο, ουρικό οξύ και χαμηλό ασβέστιο, οδηγώντας κατά συνέπεια σε μεταβολές στη νεφρική λειτουργία, τον καρδιακό παλμό, σε σπασμούς και, ενίοτε, σε θάνατο.

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- Λοίμωξη των βαθύτερων στρωμάτων του δέρματος, η οποία εξαπλώνεται γρήγορα, προκαλώντας καταστροφή στο δέρμα και τους ιστούς, η οποία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή (νεκρωτική περιτονίτιδα).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Vidaza

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση του φιαλιδίου και στο κουτί. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Ο γιατρός, ο φαρμακοποιός ή ο νοσοκόμος σας είναι υπεύθυνοι για τη φύλαξη του Vidaza. Είναι επίσης υπεύθυνοι για τη σωστή προετοιμασία και απόρριψη κάθε προϊόντος Vidaza που δεν έχει χρησιμοποιηθεί.

Για μη ανοιγμένα φιαλίδια αυτού του φαρμάκου – δεν υπάρχουν ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Όταν χρησιμοποιείται αμέσως

Μόλις παρασκευαστεί το εναιώρημα θα πρέπει να χορηγηθεί εντός 45 λεπτών.

Όταν χρησιμοποιείται αργότερα

Εάν το εναιώρημα του Vidaza παρασκευάζεται χρησιμοποιώντας ύδωρ για ενέσιμα το οποίο δεν είναι υπό ψύξη, το εναιώρημα πρέπει να τοποθετηθεί στο ψυγείο (2 °C – 8 °C) αμέσως μετά την παρασκευή του και να φυλαχθεί στο ψυγείο για ένα μέγιστο διάστημα 8 ωρών.

Εάν το εναιώρημα του Vidaza παρασκευάζεται χρησιμοποιώντας ύδωρ για ενέσιμα το οποίο έχει φυλαχθεί στο ψυγείο (2 °C – 8 °C), το εναιώρημα πρέπει να τοποθετηθεί στο ψυγείο (2 °C – 8 °C) αμέσως μετά την παρασκευή του και να φυλαχθεί στο ψυγείο για ένα μέγιστο διάστημα 22 ωρών.

Το εναιώρημα θα πρέπει να αφηθεί για μέχρι 30 λεπτά πριν τη χορήγηση για να αποκτήσει θερμοκρασία δωματίου (20 °C – 25 °C).

Εάν στο εναιώρημα υπάρχουν μεγάλα σωματίδια αυτό θα πρέπει να απορριφθεί.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Vidaza

- Η δραστική ουσία είναι η azacitidine. Ένα φιαλίδιο περιέχει 100 mg azacitidine. Μετά την ανασύσταση με 4 ml ύδατος για ενέσιμα, το ανασυσταμένο εναιώρημα περιέχει 25 mg/ml azacitidine.
- Το άλλο συστατικό είναι η μαννιτόλη (E421).

Εμφάνιση του Vidaza και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Vidaza είναι μια λευκή κόνις για ενέσιμο εναιώρημα και παρέχεται σε γυάλινο φιαλίδιο που περιέχει 100 mg azacitidine. Κάθε συσκευασία περιέχει ένα φιαλίδιο Vidaza.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Celgene Europe B.V.

Winthontlaan 6 N

3526 KV Utrecht

Ολλανδία

Παρασκευαστής

Celgene Distribution B.V.

Winthontlaan 6 N

3526 KV Utrecht

Ολλανδία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Συστάσεις για ασφαλή χειρισμό

Το Vidaza είναι ένα κυτταροτοξικό φαρμακευτικό προϊόν και, όπως με άλλες πιθανώς τοξικές ουσίες, απαιτείται προσοχή κατά τον χειρισμό και την παρασκευή των εναιωρημάτων azacitidine. Θα πρέπει

να εφαρμόζονται οι διαδικασίες για τον κατάλληλο χειρισμό και απόρριψη των αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Σε περίπτωση που η ανασυσταμένη azacitidine έλθει σε επαφή με το δέρμα, πλύνετε αμέσως σχολαστικά με σαπούνι και νερό. Εάν έλθει σε επαφή με βλεννογόνιους υμένες, ξεπλύνετε σχολαστικά με άφθονο νερό.

Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται παρακάτω (βλ. “Διαδικασία ανασύστασης”).

Διαδικασία ανασύστασης

Η ανασύσταση του Vidaza θα πρέπει να γίνεται χρησιμοποιώντας ύδωρ για ενέσιμα. Η διάρκεια ζωής του ανασυσταμένου φαρμακευτικού προϊόντος μπορεί να παραταθεί κάνοντας ανασύσταση με ύδωρ για ενέσιμα υπό ψύξη (2 °C έως 8 °C). Λεπτομέρειες για τη φύλαξη του ανασυσταμένου προϊόντος παρέχονται παρακάτω.

1. Θα πρέπει να συγκεντρωθούν τα ακόλουθα είδη: Φιαλίδιο(α) azacitidine, φιαλίδιο(α) με ύδωρ για ενέσιμα, μη αποστειρωμένα χειρουργικά γάντια, βαμβάκι με οινόπνευμα, σύριγγα(ες) ένεσης των 5 ml με βελόνα(ες).
2. 4 ml ύδατος για ενέσιμα θα πρέπει να αναρροφηθούν στη σύριγγα, διασφαλίζοντας ότι έχει αφαιρεθεί όλος ο αέρας που τυχόν έχει παγιδευτεί στη σύριγγα.
3. Η βελόνα της σύριγγας που περιέχει 4 ml ύδατος για ενέσιμα θα πρέπει να εισαχθεί διαμέσου του ελαστικού πώματος του φιαλιδίου azacitidine και να ακολουθήσει ένεση του ύδατος για ενέσιμα στο φιαλίδιο.
4. Μετά την αφαίρεση της σύριγγας και της βελόνας, το φιαλίδιο θα πρέπει να αναταραχθεί έντονα μέχρι να επιτευχθεί ένα ομοιόμορφο νεφελώδες εναιώρημα. Μετά την ανασύσταση, κάθε ml εναιωρήματος θα περιέχει 25 mg azacitidine (100 mg/4 ml). Το ανασυσταμένο προϊόν είναι ένα ομοιογενές, νεφελώδες εναιώρημα, ελεύθερο συσσωματωμάτων. Το προϊόν θα πρέπει να απορριφθεί εάν περιέχει μεγάλα σωματίδια ή συσσωματώματα. Μη διηθήσετε το εναιώρημα μετά την ανασύστασή του καθώς αυτό θα μπορούσε να απομακρύνει τη δραστική ουσία. Πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι ορισμένοι προσαρμογείς, spikes και κλειστά συστήματα περιέχουν φίλτρα. επομένως τέτοια συστήματα δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος μετά την ανασύσταση.
5. Το ελαστικό πώμα θα πρέπει να καθαριστεί και να εισαχθεί εντός του φιαλιδίου μια καινούρια σύριγγα με βελόνα. Το φιαλίδιο θα πρέπει να αναποδογυριστεί, διασφαλίζοντας ότι το άκρο της βελόνας βρίσκεται κάτω από την επιφάνεια του υγρού. Το έμβολο θα πρέπει τότε να τραβηχτεί προς τα πίσω για να αναρροφηθεί η ποσότητα φαρμακευτικού προϊόντος που απαιτείται για την κατάλληλη δόση, διασφαλίζοντας ότι έχει αφαιρεθεί όλος ο αέρας που τυχόν έχει παγιδευτεί στη σύριγγα. Η σύριγγα με τη βελόνα θα πρέπει τότε να αφαιρεθεί από το φιαλίδιο και η βελόνα να πεταχτεί.
6. Μια καινούρια υποδόρια βελόνα (συνιστώμενο διαμέτρημα 25) θα πρέπει τότε να στερεωθεί καλά στη σύριγγα. Εναιώρημα δεν θα πρέπει να περάσει από τη βελόνα πριν από την ένεση, για να μειωθεί η πιθανότητα εμφάνισης τοπικών αντιδράσεων στη θέση της ένεσης.
7. Όταν χρειάζονται περισσότερα από 1 φιαλίδια, όλα τα παραπάνω βήματα για την παρασκευή του εναιωρήματος θα πρέπει να επαναληφθούν. Για δόσεις για τις οποίες απαιτούνται περισσότερα από 1 φιαλίδια, η δόση θα πρέπει να μοιραστεί εξίσου π.χ. δόση 150 mg = 6 ml, 2 σύριγγες με 3 ml σε κάθε σύριγγα. Λόγω κατακράτησης στο φιαλίδιο και στη βελόνα, ενδέχεται να μην είναι εφικτή η αναρρόφηση ολόκληρης της ποσότητας του εναιωρήματος από το φιαλίδιο.
8. Το περιεχόμενο της σύριγγας χορήγησης της δόσης πρέπει να επανεναιωρηθεί αμέσως πριν τη χορήγηση. Η θερμοκρασία του εναιωρήματος κατά το χρόνο της ένεσης θα πρέπει να είναι περίπου 20 °C-25 °C. Για την επανεναιώρηση, κυλήστε έντονα τη σύριγγα ανάμεσα στις παλάμες σας μέχρι να επιτύχετε ένα ομοιόμορφο, νεφελώδες εναιώρημα. Το προϊόν θα πρέπει να απορριφθεί εάν περιέχει μεγάλα σωματίδια ή συσσωματώματα.

Φύλαξη του ανασυσταμένου προϊόντος

Για άμεση χρήση

Το εναιώρημα Vidaza μπορεί να παρασκευαστεί αμέσως πριν τη χρήση και το ανασυσταμένο εναιώρημα θα πρέπει να χορηγηθεί εντός 45 λεπτών. Εάν περάσει χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 45 λεπτών, το ανασυσταμένο εναιώρημα θα πρέπει να απορριφθεί κατάλληλα και να παρασκευαστεί νέα δόση.

Για μεταγενέστερη χρήση

Όταν η ανασύσταση γίνεται χρησιμοποιώντας ύδωρ για ενέσιμα το οποίο δεν είναι υπό ψύξη, το ανασυσταμένο εναιώρημα πρέπει να τοποθετηθεί σε ψυγείο (2 °C έως 8 °C) αμέσως μετά την ανασύσταση, και να φυλαχθεί στο ψυγείο για ένα μέγιστο διάστημα 8 ωρών. Εάν το προϊόν παραμείνει στο ψυγείο για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 8 ωρών, το εναιώρημα θα πρέπει να απορριφθεί κατάλληλα και να παρασκευαστεί νέα δόση.

Όταν η ανασύσταση γίνεται χρησιμοποιώντας ύδωρ για ενέσιμα υπό ψύξη (2 °C έως 8 °C), το ανασυσταμένο εναιώρημα πρέπει να τοποθετηθεί σε ψυγείο (2 °C έως 8 °C) αμέσως μετά την ανασύσταση, και να φυλαχθεί στο ψυγείο για ένα μέγιστο διάστημα 22 ωρών. Εάν το προϊόν παραμείνει στο ψυγείο για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 22 ωρών, το εναιώρημα θα πρέπει να απορριφθεί κατάλληλα και να παρασκευαστεί νέα δόση.

Η σύριγγα που περιέχει το ανασυσταμένο εναιώρημα θα πρέπει να αφηθεί για μέχρι 30 λεπτά πριν τη χορήγηση να αποκτήσει θερμοκρασία δωματίου περίπου 20 °C-25 °C. Εάν περάσει χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 30 λεπτών, το εναιώρημα θα πρέπει να απορριφθεί κατάλληλα και να παρασκευαστεί νέα δόση.

Υπολογισμός μεμονωμένης δόσης

Η συνολική δόση σύμφωνα με τη σωματική επιφάνεια (BSA) μπορεί να υπολογιστεί ως εξής:

$$\text{Συνολική δόση (mg)} = \text{Δόση (mg/m}^2\text{)} \times \text{BSA (m}^2\text{)}$$

Ο ακόλουθος πίνακας παρέχεται μόνο ως παράδειγμα του πώς υπολογίζονται μεμονωμένες δόσεις azacitidine, οι οποίες βασίζονται σε μία μέση τιμή BSA 1,8 m².

<u>Δόση mg/m²</u> <u>(% της συνιστώμενης</u> <u>δόσης έναρξης)</u>	<u>Συνολική δόση με</u> <u>βάση τιμή BSA 1,8 m²</u>	<u>Αριθμός απαιτούμενων</u> <u>φιαλιδίων</u>	<u>Συνολικός όγκος</u> <u>ανασυσταμένου</u> <u>εναιωρήματος που</u> <u>απαιτείται</u>
75 mg/m ² (100 %)	135 mg	2 φιαλίδια	5,4 ml
37,5 mg/m ² (50 %)	67,5 mg	1 φιαλίδιο	2,7 ml
25 mg/m ² (33 %)	45 mg	1 φιαλίδιο	1,8 ml

Τρόπος χορήγησης

Μη διηθήσετε το εναιώρημα μετά την ανασύστασή του.

Το ανασυσταμένο Vidaza θα πρέπει να ενίεται υποδόρια (εισαγάγετε τη βελόνα υπό γωνία 45-90°) χρησιμοποιώντας βελόνα διαμετρήματος 25 στο άνω μέρος του βραχίονα, το μηρό ή την κοιλιακή χώρα.

Δόσεις μεγαλύτερες από 4 ml θα πρέπει να ενίονται σε δύο ξεχωριστά σημεία.

Οι θέσεις της ένεσης θα πρέπει να εναλλάσσονται. Οι νέες ενέσεις θα πρέπει να χορηγούνται σε απόσταση τουλάχιστον 2,5 cm από το προηγούμενο σημείο και ποτέ σε περιοχές όπου το σημείο παρουσιάζει ευαισθησία, μώλωπες, ερυθρότητα ή σκλήρυνση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ
ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ)
ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την azacitidine, τα επιστημονικά πορίσματα της CHMP είναι τα εξής:

Συνολικά, η βάση δεδομένων ασφάλειας περιλαμβάνει 51 περιστατικά με 56 συμβάντα περικαρδίτιδας, μυοκαρδίτιδας ή/και ενδοκαρδίτιδας που αναφέρθηκαν κατά τη χρήση του Vidaza. Η περικαρδίτιδα είναι ο πιο συχνά αναφερόμενος προτιμώμενος όρος (PT) (n=35 περιστατικά) και ακολουθεί η ενδοκαρδίτιδα (n=10) και η μυοκαρδίτιδα (n=9). Παρότι υπάρχουν ορισμένοι συγχυτικοί παράγοντες, π.χ. υποκείμενες καρκινικές καταστάσεις των ασθενών και παρουσία άλλων παραγόντων κινδύνου όπως λοίμωξη και ιστορικό καρδιακών διαταραχών, υπάρχουν άλλοι παράγοντες που ενισχύουν αυτό το σήμα, που περιλαμβάνουν τη θετική δοκιμασία επαναχορήγησης καθώς και ανισορροπία μεταξύ του σκέλους λήψης δραστικής θεραπείας και του σκέλους ελέγχου στις συγκεντρωτικές κλινικές δοκιμές.

Για τον λόγο αυτό, με βάση την αξιολόγηση όλων των διαθέσιμων πληροφοριών για την περικαρδίτιδα, στις οποίες περιλαμβάνονται αυθόρμητες αναφορές που εντοπίζονται στον έλεγχο για θέματα ασφαλείας, η ήδη καταχωρισμένη ADR για περικαρδιακή συλλογή στην ΠΧΠ του Vidaza, καθώς και το γεγονός ότι η περικαρδίτιδα είναι καταχωρημένος όρος για μερικά άλλα προϊόντα της ίδιας κατηγορίας, η παράγραφος 4.8 της ΠΧΠ πρέπει να ενημερωθεί ώστε να συμπεριλάβει τον όρο περικαρδίτιδα στη στήλη κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) καρδιακές διαταραχές με τη συχνότητα «όχι συχνές».

Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την azacitidine, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) azacitidine παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.