

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Azacitidine Accord 25 mg/ml pulbere pentru suspensie injectabilă

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

### Flacon de 100 mg:

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

### Flacon de 150 mg:

Fiecare flacon conține azacitidină 150 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 sau aglomerat.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Azacitidine Accord 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 Azacitidine Accord 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 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.

Azacitidine Accord nu trebuie utilizată interschimbabil cu azacitidina orală. Din cauza diferențelor de expunere, recomandările privind doza și schema de administrare pentru azacitidina orală sunt diferite de cele pentru azacitidina injectabilă. Profesioniștilor din domeniul sănătății li se recomandă să verifice denumirea medicamentului, doza și calea de administrare.

#### 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 (limita inferioară - minim) într-un anumit ciclu, 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 absolută 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 Azacitidine Accord 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 de cicluri |                                | % 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 Azacitidine Accord 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 Azacitidine Accord 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 | Doza 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 x [numărul inițial – numărul minim])

După modificările dozelor, durata ciclului următor 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 înainte inițierii tratamentului; modificările ulterioare ale dozelor trebuie să se bazeze pe valorile de laborator hematologice. Azacitidine Accord este contraindicat la pacienții cu tumori hepatice maligne avansate (vezi pct. 4.3 și 4.4).

##### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea azacitidinei la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 17 ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

#### Mod de administrare

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

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 febrei. 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 metabolii acesteia sunt excretați în principal prin rinichi (vezi pct. 4.2).

#### Analize de laborator

Înainte de începerea tratamentului și înainte de fiecare ciclu terapeutic trebuie investigată funcția hepatică, creatinina serică și bicarbonatul seric. Hemoleucograma completă trebuie efectuată înainte de începerea tratamentului și de câte ori este necesar pentru monitorizarea răspunsului și toxicității, dar cel puțin înainte de fiecare 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 azacitidină (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 azacitidină. La pacienții care dezvoltă fasceită necrozantă, tratamentul cu azacitidină 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.

#### Sindrom de diferențiere

Au fost raportate cazuri de sindrom de diferențiere (cunoscut și sub numele de sindromul acidului retinoic) la pacienții cărora li s-a administrat azacitidină injectabilă. Sindromul de diferențiere poate fi letal iar simptomele și manifestările clinice includ detresă respiratorie, infiltrate pulmonare, febră, erupție cutanată tranzitorie, edem pulmonar, edem periferic, creștere rapidă în greutate, efuziuni

pleurale, efuziuni pericardice, hipotensiune arterială și disfuncție renală (vezi pct. 4.8). Tratamentul cu corticosteroizi IV în doze mari și monitorizarea hemodinamică trebuie luate în considerare la debutul simptomelor sau semnelor sugestive ale sindromului de diferențiere. Trebuie luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului cu azacitidină injectabilă până la dispariția simptomelor și se recomandă prudență dacă tratamentul este reluat.

#### **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 glutathion-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 trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 6 luni după încheierea acestuia. Bărbații vor fi informați că nu trebuie să conceapă un copil în timpul efectuării tratamentului și că trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 3 luni după încheierea acestuia.

##### Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea azacitidinei la gravide. Studiile la șoarece 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). 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 azacitidinei.

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 %), ameteală (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 |                               |                          | fasceită necrozantă*                   |
| <b>Neoplasme benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)</b> |                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                               |                          | sindrom de diferențiere*. <sup>a</sup> |
| <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>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 ale sistemului nervos</b>                          | amețeală, cefalee                                                                                                            | hemoragie intracraniană*, sincopă, somnolență, letargie                                                                                   |                                                            |                               |                                 |
| <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 |                               | Vasculită cutanată              |
| <b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b> | artralgie, durere musculo-scheletică (inclusiv durere la nivelul spatelui, oaselor și extremităților)                        | spasme musculare, mialgie                                                                                                                 |                                                            |                               |                                 |

| Clasificarea pe aparate, sisteme și organe                      | Foarte frecvente                                                                                                                                      | Frecvente                                                                                                                                                                                                                         | Mai puțin frecvente     | Rare                                              | Cu frecvență necunoscută |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------|
| <b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>                   |                                                                                                                                                       | insuficiență renală*, hematurie, valori crescute ale creatininemiei                                                                                                                                                               | acidoză tubulară renală |                                                   |                          |
| <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 letale

<sup>a</sup> = vezi pct. 4.4

#### 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 de tratament 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 fasină necrozantă, în cazuri rare cauzatoare de deces, în asociere 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 simptomatice, 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 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 tratați în cadrul studiului AZA-AML-001).

### *Copii și adolescenți*

În cadrul studiului AZA-JMML-001, 28 de pacienți copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între o lună și sub 18 ani) au fost tratați cu azacitidină pentru SMD (n = 10) sau leucemie mielomonocitară juvenilă (JMML) (n = 18) (vezi pct. 5.1).

Toți cei 28 de pacienți au prezentat cel puțin 1 eveniment advers și 17 (60,7%) au prezentat cel puțin 1 eveniment asociat tratamentului. Reacțiile adverse cele mai frecvente raportate la copii și adolescenți în general au fost pirexie, evenimente hematologice inclusiv anemie, trombocitopenie și neutropenie febrilă și evenimente gastrointestinale, inclusiv constipație și vărsături.

Trei (3) subiecți au prezentat un eveniment emergent din tratament care a rezultat în întreruperea medicamentului (pirexie, evoluția bolii și dureri abdominale).

În cadrul studiului AZA-AML-004, 7 pacienți copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 2 ani și 12 ani) au fost tratați cu azacitidină pentru LAM în recidivă moleculară după prima remisiune completă [RC1] (vezi pct. 5.1).

Toți cei 7 pacienți au prezentat cel puțin 1 eveniment advers asociat tratamentului. Evenimentele adverse raportate cel mai frecvent au fost neutropenie, greață, leucopenie, trombocitopenie, diaree și valori crescute ale alanin aminotransferazei (ALT). Doi pacienți au prezentat un eveniment asociat tratamentului care a rezultat în întreruperea dozei (neutropenie febrilă, neutropenie).

Nu au fost identificate noi semnale de siguranță la numărul limitat de pacienți copii și adolescenți tratați cu azacitidină pe parcursul studiului clinic. Profilul general de siguranță a fost consecvent cu cel al populației adulte.

#### 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 neoproliferative 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.

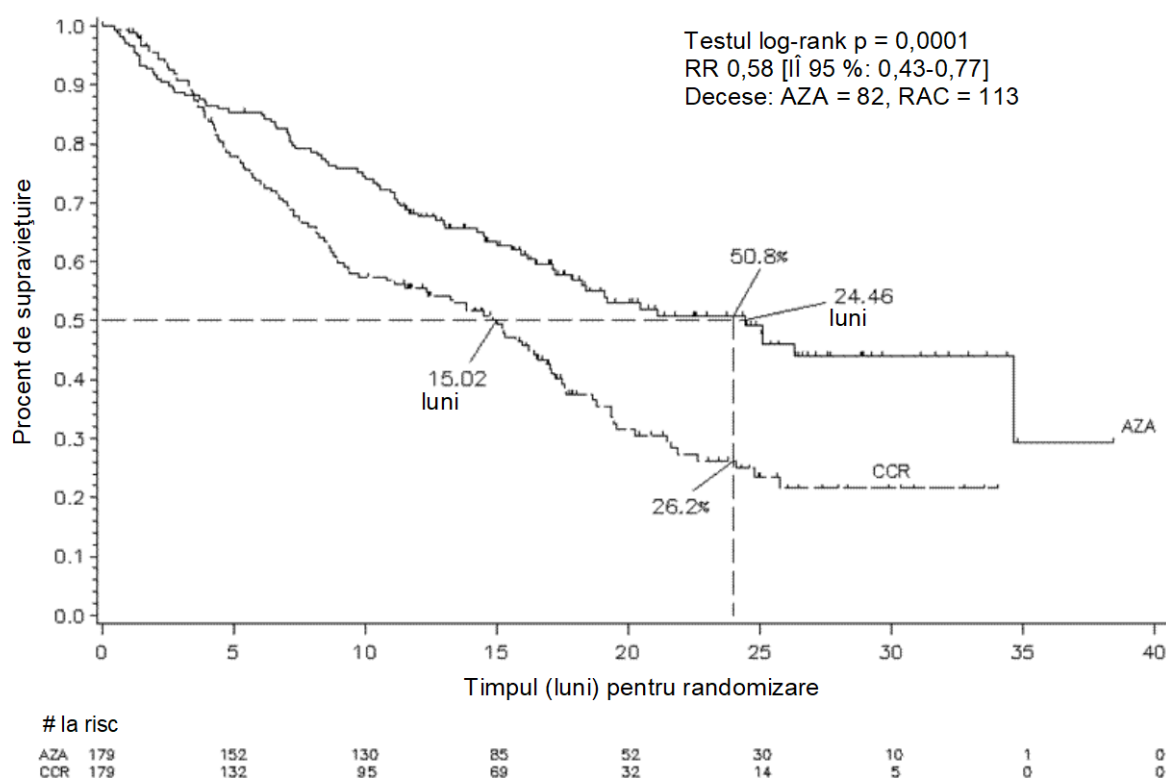
#### Eficacitate și siguranță clinică

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

Eficacitatea și siguranța utilizării azacitidinei 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 blasti (AREB), anemie refractară cu exces de blasti în transformare (AREB-T) și leucemie mielomonocitară cronică modificată (LMMCm), conform sistemului de clasificare Francez, American, Britanic (FAB). Pacienții cu AREB-T (21-30 % blasti) 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 preselecți de către medic pentru unul dintre cele 3 RAC. Pacienților li s-a administrat regimul pentru care au fost preselecți dacă nu au fost randomizați pentru azacitidină. 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. Azacitidina 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 azacitidină 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 (RR) 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; ÎI = interval de încredere; RR = riscul relativ

Beneficiile azacitidinei 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 azacitidină 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 azacitidină a fost asociat, de asemenea, cu o reducere a citopeniilor și simptomelor asociate acestora. Tratamentul cu azacitidină 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 % (ÎI 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 pacienți 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).

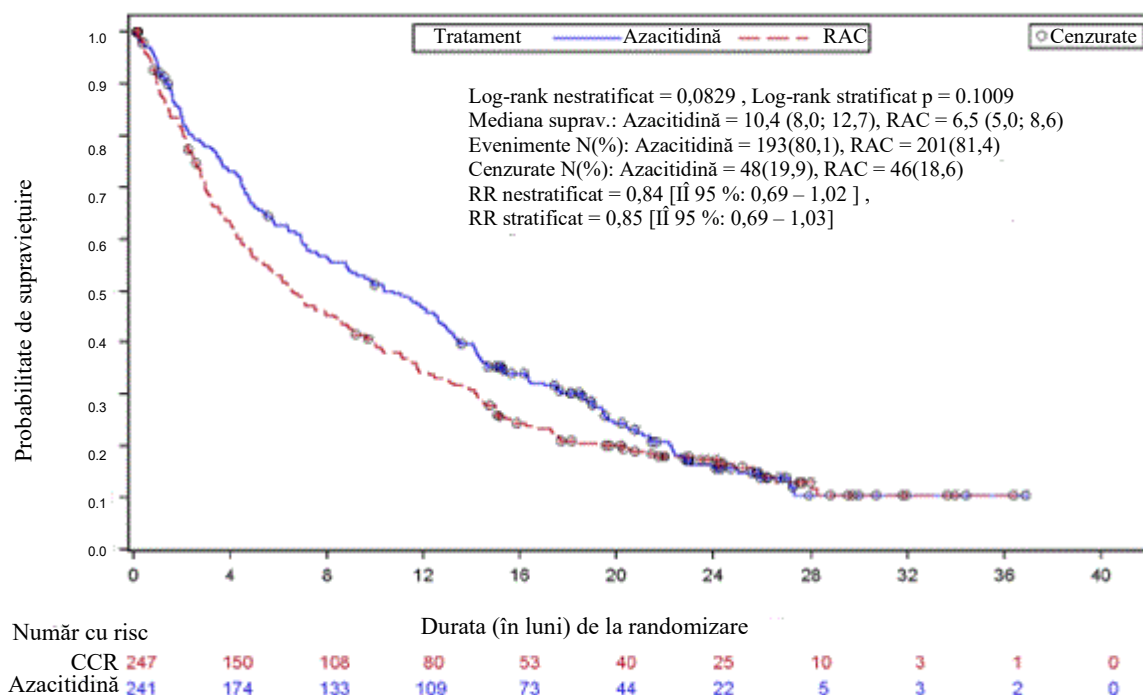
Eficacitatea și siguranța azacitidinei au fost studiate într-un studiu de fază 3, cu grupuri paralele, în regim deschis, controlat, multicentric, internațional, efectuat la pacienți cu vârsta de 65 de ani sau peste, cu LAM de novo sau secundar, diagnosticat recent, cu > 30 % blaști medulari conform clasificării OMS, care nu au fost eligibili pentru TCSH. Administrarea de azacitidină 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 antraciclină în asociere cu CMBTS ( $n=44$ ). Înaintea randomizării, pacienții au fost preselecți de către medic pentru unul dintre cele 3 RAC. Dacă nu au fost randomizați pentru azacitidină, pacienților li s-a administrat regimul pentru care au fost preselecți. 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.

Azacitidina a fost administrată 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 azacitidină 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 mieloid asociate cu tratamentul și 2,9 % ca având anomalii genetice recurente conform clasificării OMS.

În analiza IDT la 488 de pacienți (241 tratați cu azacitidină și 247 din grupul RAC), tratamentul cu azacitidină 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 azacitidină, 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 azacitidină, 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 azacitidină a fost mai mare comparativ cu cea a opțiunilor de tratament RAC cu CMBTS în monoterapie și citarabină în doză mică în asociere cu CMBTS, și a fost similară comparativ cu cea a chimioterapiei intensive standard în asociere 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 azacitidină. 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 caucasieni.

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 azacitidină 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 azacitidină 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 azacitidină, comparativ cu tratamentul cu RAC.

Tratamentul cu azacitidină 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 azacitidină care au fost dependenți de transfuzii de eritrocite la vizita inițială, 38,5 % (ÎI 95 % = 31,1; 46,2) au devenit independenți de transfuzii de eritrocite pe perioada tratamentului, comparativ cu 27,6 % (ÎI 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 azacitidină și nu a fost atinsă în grupul cu RAC.

Dintre pacienții din grupul de tratament cu azacitidină care au fost dependenți de transfuzii de trombocite la vizita inițială, 40,6 % (ÎI 95 % = 30,9; 50,8) au devenit independenți de transfuzii de trombocite pe perioada tratamentului, comparativ cu 29,3 % (ÎI 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 azacitidină 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 azacitidină.

#### *Copii și adolescenți*

Studiul AZA-JMML-001 a fost un studiu de fază 2, internațional, multicentric, în regim deschis, pentru evaluarea farmacocineticii, farmacodinamicii, siguranței și activității azacitidinei înainte de TCSH la pacienții pediatrici cu SMD avansat sau JMML nou diagnosticați. Obiectivul principal al studiului clinic a fost de a evalua efectul azacitidinei asupra vitezei de răspuns în Ciclul 3, Ziua 28.

Pacienții (SMD,  $n = 10$ ; JMML,  $n = 18,3$  luni până la 15 ani; 71% bărbați) au fost tratați cu azacitidină cu administrare intravenoasă 75 mg/m<sup>2</sup>, zilnic în Zilele 1 până la 7 ale unui ciclu de 28 de zile, timp de minim 3 cicluri și maxim 6 cicluri.

Înscrierea în brațul de studiu cu SMD a fost oprită după 10 pacienți cu SMD din cauza lipsei eficacității: nu au fost înregistrate răspunsuri confirmate la acești 10 pacienți.

În cadrul brațului de studiu cu JMML au fost înscrși 18 pacienți (13 *PTPN11*, 3 *NRAS*, 1 mutații somatice *KRAS* și 1 diagnostic clinic de neurofibromatoză tip 1 [*NF-1*]). Șaisprezece pacienți au finalizat 3 cicluri de terapie și 5 dintre aceștia au finalizat 6 cicluri. Un total de 11 pacienți cu JMML au avut un răspuns clinic în Ciclul 3, Ziua 28, dintre acești 11 subiecți, 9 (50%) subiecți au prezentat un răspuns clinic confirmat (3 subiecți cu cCR și 6 subiecți cu cPR). Din cohorta de pacienți cu JMML

tratați cu azacitidină, 7 (43,8%) pacienți au prezentat un răspuns plachetar susținut (numărul  $\geq 100 \times 10^9/L$ ) și 7 (43,8%) pacienți au necesitat transfuzii la TCSH. 17 din 18 pacienți au continuat cu TCSH.

Din cauza structurii studiului (număr mic de pacienți și diverși factori care au creat confuzie), din acest studiu clinic nu se poate trage concluzia dacă azacitidina înainte de TCSH îmbunătățește rezultatul supraviețuirii la pacienții cu JMML.

Studiul AZA-AML-004 a fost un studiu de fază 2, multicentric, deschis, pentru evaluarea siguranței, farmacodinamiei și eficacității azacitidinei în comparație cu administrarea niciunui tratament împotriva cancerului la copii și adolescenți cu LAM în recidivă moleculară după RC1.

Șapte pacienți (vârstă medie de 6,7 ani [interval de vârstă 2-12 ani]; 71,4 % pacienți de sex masculin) au fost tratați cu azacitidină cu administrare intravenoasă 100 mg/m<sup>2</sup>, zilnic în Zilele 1 până la 7 ale fiecărui ciclu de 28 de zile, timp de maxim 3 cicluri.

Cinci pacienți au fost supuși unei evaluări a bolii reziduale minime (BRM) în ziua 84, 4 dintre pacienți înregistrând fie stabilizarea moleculară (n = 3), fie îmbunătățirea moleculară (n = 1), iar unul dintre pacienți a înregistrat recidivă clinică. Șase dintre cei 7 pacienți (90% [95% ÎI = 0,4, 1,0]) tratați cu azacitidină au fost supuși unui transplant de celule stem hematopoietice (TCSH).

Din cauza numărului mic de pacienți, eficacitatea azacitidinei în tratarea LAM în cazul copiilor și adolescenților nu poate fi stabilită. Consultați pct. 4.8 pentru informații privind siguranța.

## 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  $750 \pm 403$  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 ( $C_{max}$ ) 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  $76 \pm 26$  l și clearance-ul sistemic de  $147 \pm 47$  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 glutatión-transferaze (GST).

Azacitidina este supusă hidrolizei spontane și dezaminării mediate de citidin-dezaminază. În fracțiunile hepatice umane S9, formarea metaboliților a fost independentă de NADPH, ceea ce presupune faptul că metabolizarea azacitidinei nu este mediată de izoenzimele citocromului P450. Un studiu *in vitro* cu azacitidină în culturi de hepatocite umane indică faptul că la concentrații între 1,0  $\mu$ M și 100  $\mu$ M (adică, până la aproximativ 30 ori mai mari decât concentrațiile care se pot obține în condiții clinice), azacitidina 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) azacitidina nu a produs efect inhibitor la concentrații de până la 100  $\mu$ M. În consecință, inducția sau inhibarea izoenzimelor CYP de către azacitidină nu este probabilă la concentrații plasmatice care pot fi obținute în condiții clinice.

### Eliminare

După administrarea subcutanată, azacitidina 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 azacitidină  $75 \text{ mg/m}^2$  o dată pe zi, timp de 7 zile. Excreția urinară este calea principală de eliminare a azacitidinei și/sau a metabolizilor acesteia. După administrarea intravenoasă și subcutanată de  $^{14}\text{C}$ -azacitidină, 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 azacitidinei.

### Copii și adolescenți

În cadrul studiului AZA-JMML-001, analiza farmacocinetică a fost determinată de la 10 copii și adolescenți cu SMD și 18 cu JMML în Ziua 7 a Ciclului 1 (vezi pct. 5.1). Vârsta medie (intervalul) a pacienților cu SMD a fost de 13,3 (1,9-15) ani și 2,1 (0,2-6,9) ani pentru pacienții cu JMML.

După administrarea intravenoasă a unei doze de  $75 \text{ mg/m}^2$ , azacitidina a atins rapid  $C_{\max}$  în decurs de 0,083 ore atât în populația cu SMD cât și în cea cu JMML. Media geometrică  $C_{\max}$  a fost 1797,5 și 1066,3 ng/ml, iar media geometrică  $\text{ASC}_{0-\infty}$  a fost 606,9 și 240,2 ng·h/ml, pentru pacienții cu SMD și, respectiv, JMML. Volumul mediu de distribuție geometrică la subiecții SMD și JMML a fost 103,9 și, respectiv, 61,1 L. Se pare că expunerea plasmatică totală a azacitidinei a fost mai mare la subiecții cu SMD; cu toate acestea, variabilitatea moderată până la mare între pacienți a fost remarcată atât pentru ASC, cât și pentru  $C_{\max}$ .

Media geometrică  $t_{1/2}$  a fost 0,4 și 0,3 ore, iar distanțele medii geometrice au fost 166,4 și 148,3 l/h pentru SMD și respectiv pentru JMML.

Datele farmacocinetice din Studiul AZA-JMML-001 au fost combinate și comparate cu datele farmacocinetice de la 6 subiecți adulți cu SMD cărora li s-a administrat  $75 \text{ mg/m}^2$  azacitidină intravenos în cadrul Studiului AZA 2002-BA-002. Media  $C_{\max}$  și  $\text{ASC}_{0-t}$  a azacitidinei au fost similare la pacienții adulți și pacienții copii și adolescenți după administrarea intravenoasă (2750 ng/ml față de 2841 ng/ml și respectiv 1025 ng·h/ml față de 882,1 ng·h/ml).

În cadrul studiului AZA-AML-004, analiza farmacocinetică a fost determinată de la 6 din cei 7 copii și adolescenți, care au avut cel puțin o concentrație farmacocinetică post-doză măsurabilă (vedeți pct. 5.1.). Vârsta medie (intervalul) a pacienților cu LAM a fost de 6,7 (2-12) ani.

După administrarea intravenoasă a mai multor doze de  $100 \text{ mg/m}^2$ , media geometrică pentru  $C_{\max}$  și  $\text{ASC}_{0-\tau}$  în ziua 7 a ciclului 1 a fost de 1557 ng/ml, respectiv 899,6 ng·h /ml, cu variabilitate ridicată observată între subiecți (CV% de 201,6 %, respectiv 87,8%). Azacitidina a atins rapid  $C_{\max}$ , cu un timp mediu de 0,090 ore după administrarea intravenoasă și a scăzut cu o medie geometrică  $t_{1/2}$  de 0,380 ore. Media geometrică pentru eliminare și pentru volumul de distribuție a fost de 127,2 l/h, respectiv 70,2 l.

Expunerea farmacocinetică (azacitidină) observată în cazul copiilor cu LAM în recidivă moleculară după RC1 a fost comparabilă cu expunerea din datele colectate de la 10 copii cu SMD și 18 copii cu JMML și, de asemenea, comparabilă cu expunerea la azacitidină în cazul adulților cu SDM.

### Insuficiență renală

Insuficiența renală nu are un efect major asupra expunerii farmacocinetice a azacitidinei după administrarea subcutanată de doze unice și repetate. Ca urmare a administrării subcutanate a unei doze unice de  $75 \text{ mg/m}^2$ , valorile medii ale expunerii (ASC și  $C_{\max}$ ) 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. Azacitidina poate fi administrată pacienților cu insuficiență renală fără ajustarea inițială a dozei, cu condiția ca acești pacienți să fie

monitorizați pentru observarea toxicității, deoarece azacitidina și/sau metabolizii acesteia sunt excretați în principal prin rinichi.

#### Farmacogenomică

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

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

În sistemele celulare bacteriene și de mamifere, *in vitro*, azacitidina induce atât mutații genetice cât și aberații cromozomiale. Potențialul carcinogen al azacitidinei a fost evaluat la șoarece și șobolan. Azacitidina 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 azacitidină intraperitoneal, timp de 50 săptămâni, s-a observat o incidență crescută a tumorilor sistemului limforecticular, plămânilor, glandei mamare și pielii. Un studiu privind carcinogenitatea la șobolan a evidențiat o incidență crescută a tumorilor testiculare.

Studiile de embriotoxicitate precoce la șoarece 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

3 ani

#### După reconstituire

Când Azacitidine Accord 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 60 de 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 Azacitidine Accord 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 cauciuc butilic și capsă din aluminiu cu capac din plastic, conținând 100 mg sau 150 mg de azacitidină.

Mărimi de ambalaj:

1 flacon care conține azacitidină 100 mg.

1 flacon care conține azacitidină 150 mg.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

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

##### Recomandări pentru manipularea în condiții de siguranță

Azacitidine Accord 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

Azacitidine Accord 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 extrage în seringă volumul adecvat de apă pentru preparate injectabile (a se vedea tabelul de mai jos), asigurându-se că se elimină orice bulă de aer prinsă în interiorul seringii.

| Flacon care conține | Volumul de apă pentru preparate injectabile | Concentrația finală |
|---------------------|---------------------------------------------|---------------------|
| 100 mg              | 4 ml                                        | 25 mg/ml            |
| 150 mg              | 6 ml                                        | 25 mg/ml            |

3. Se introduce acul seringii cu apă pentru preparate injectabile prin dopul de cauciuc al flaconului cu azacitidină și se injectează lent 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 sau 150 mg/6 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><br><u>(% din doza inițială</u><br><u>recomandată)</u> | <u>Doza totală pe baza SC</u><br><u>de 1,8 m<sup>2</sup></u> | <u>Număr de flacoane</u><br><u>necesare</u> |                     | <u>Volumul total de</u><br><u>suspensie reconstituită</u><br><u>necesar pentru</u><br><u>injectarea subcutanată</u> |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                    |                                                              | Flacon de<br>100 mg                         | Flacon de<br>150 mg |                                                                                                                     |
| 75 mg/m <sup>2</sup> (100 %)                                                       | 135 mg                                                       | 2 flacoane                                  | 1 flacon            | 5,4 ml                                                                                                              |
| 37,5 mg/m <sup>2</sup> (50 %)                                                      | 67,5 mg                                                      | 1 flacon                                    | 1 flacon            | 2,7 ml                                                                                                              |
| 25 mg/m <sup>2</sup> (33 %)                                                        | 45 mg                                                        | 1 flacon                                    | 1 flacon            | 1,8 ml                                                                                                              |

#### Mod de administrare

Suspensia reconstituită de Azacitidine Accord 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.

#### Eliminare

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

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

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

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

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

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

Data primei autorizări: 13 februarie 2020  
Data ultimei reînnoiri: 19 decembrie 2024

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

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

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Azacitidine Accord 200 mg comprimate filmate

Azacitidine Accord 300 mg comprimate filmate

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Azacitidine Accord 200 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține azacitidină 200 mg.

*Excipient cu efect cunoscut*

Fiecare comprimat conține lactoză 4,5 mg (sub formă de lactoză monohidrat).

Azacitidine Accord 300 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține azacitidină 300 mg.

*Excipient cu efect cunoscut*

Fiecare comprimat conține lactoză 6,7 mg (sub formă de lactoză monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat (comprimat).

Azacitidine Accord 200 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de formă ovală, de culoare roz, de aproximativ 17 x 7,6 mm, inscripționate cu „MA1” pe una dintre fețe și simple pe cealaltă față.

Azacitidine Accord 300 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de formă ovală, de culoare maro, de aproximativ 19 x 9 mm, inscripționate cu „MA2” pe una dintre fețe și simple pe cealaltă față.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Azacitidine Accord este indicat ca tratament de întreținere la pacienții adulți cu leucemie mieloidă acută (LMA), care au obținut remisiune completă (RC) sau remisiune completă cu recuperare incompletă a trombocitelor (RCi) în urma terapiei de inducție cu sau fără tratament de consolidare, și care sunt neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice (TCSH) sau care nu intenționează să îl efectueze.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Tratamentul cu Azacitidine Accord trebuie inițiat și monitorizat sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea medicamentelor chimioterapice.

Pacienților trebuie să li se administreze un tratament antiemetic cu 30 minute înaintea fiecărei doze de Azacitidine Accord în timpul primelor 2 cicluri de tratament. Tratamentul profilactic antiemetic poate fi omis după 2 cicluri, dacă nu au apărut greața sau vărsăturile (vezi pct. 4.4).

### Doze

Doza recomandată este de 300 mg azacitidină, administrată pe cale orală, o dată pe zi. Fiecare ciclu repetat constă într-o perioadă de tratament de 14 zile urmată de o perioadă fără tratament de 14 zile (ciclu de tratament de 28 zile).

Tratamentul cu Azacitidine Accord trebuie continuat până când procentul de blaști atinge cel mult 15% în sângele periferic sau în măduva osoasă sau până la apariția toxicității inacceptabile (vezi recomandările privind modificarea schemei de dozare în cazul recidivei bolii).

Azacitidine Accord nu trebuie utilizat în mod interschimbabil cu azacitidina injectabilă din cauza diferențelor de expunere, dozare și a schemei de tratament. Se recomandă ca profesioniștii din domeniul sănătății să verifice denumirea, doza și calea de administrare a medicamentului.

### Analize de laborator

Hemoleucograma completă trebuie efectuată înaintea inițierii tratamentului. Se recomandă de asemenea monitorizarea hemoleucogramei complete o dată la două săptămâni în primele 2 cicluri (56 zile), o dată la două săptămâni în următoarele 2 cicluri după ajustarea dozei și ulterior în fiecare lună, înaintea începerii următoarelor cicluri de tratament (vezi pct. 4.4).

### Modificarea schemei de dozare în cazul recidivei LMA

În cazul recidivei bolii, unde procentul de blaști atinge 5% până la 15% în sângele periferic sau în măduva osoasă, împreună cu o evaluare clinică, trebuie luată în considerare prelungirea schemei de dozare de la 14 la 21 zile de cicluri repetate de 28 zile. Durata administrării nu trebuie să depășească 21 zile în timpul oricărei perioade de 28 zile. Tratamentul cu Azacitidine Accord trebuie întrerupt dacă procentul de blaști depășește 15% în sângele periferic sau în măduva osoasă, sau dacă medicul consideră că este necesar.

### Ajustarea dozelor în caz de reacții adverse

În caz de reacții adverse hematologice și non-hematologice, se recomandă modificarea dozelor în funcție de observațiile clinice și de laborator (vezi tabelul 1).

**Tabelul 1: Ajustarea dozelor în caz de reacții adverse hematologice și non-hematologice**

| <b>Criterii*</b>                                                                            | <b>Măsuri recomandate</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Neutropenie de gradul 4 sau<br/>Neutropenie febrilă de<br/>gradul 3</b>                  | <p><u>Prima apariție</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se întrerupe tratamentul cu Azacitidine Accord. Se reia ciclul de tratament la aceeași doză odată ce numărul neutrofilelor revine la cel mult Gradul 2.</li> <li>• Se utilizează tratamente de susținere precum factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF), conform indicațiilor clinice (vezi pct. 4.4).</li> </ul> <p><u>Apariția în cadrul a 2 cicluri consecutive</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se întrerupe tratamentul cu Azacitidine Accord. Se reia ciclul de tratament cu doză redusă de 200 mg după ce numărul neutrofilelor revine la cel mult Gradul 2.</li> <li>• Dacă pacientul continuă să manifeste semne de toxicitate după reducerea dozei, se reduce durata tratamentului cu 7 zile.</li> <li>• Dacă toxicitatea persistă sau reapare după reducerea dozei și a schemei de tratament, se întrerupe tratamentul cu Azacitidine Accord.</li> <li>• Se utilizează tratamente de susținere precum G-CSF, conform indicațiilor clinice (vezi pct. 4.4).</li> </ul> |
| <b>Trombocitopenie de<br/>gradul 4 sau<br/>trombocitopenie de gradul 3<br/>cu hemoragie</b> | <p><u>Prima apariție</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se întrerupe tratamentul cu Azacitidine Accord. Se reia ciclul de tratament la aceeași doză odată ce numărul trombocitelor revine la cel mult Gradul 2.</li> </ul> <p><u>Apariția în cadrul a 2 cicluri consecutive</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se întrerupe tratamentul cu Azacitidine Accord. Se reia ciclul de tratament cu doză redusă de 200 mg după ce numărul trombocitelor revine la cel mult Gradul 2.</li> <li>• Dacă pacientul continuă să manifeste semne de toxicitate după reducerea dozei, se reduce durata tratamentului cu 7 zile.</li> <li>• Dacă toxicitatea persistă sau reapare după reducerea dozei și a schemei de tratament, se întrerupe tratamentul cu Azacitidine Accord.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                              |

| Criterii*                                                        | Măsuri recomandate                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Gradul 3 și peste cu greață, vărsături sau diaree</b>         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se întrerupe tratamentul cu Azacitidine Accord. Se reia ciclul de tratament la aceeași doză odată ce toxicitatea se remite la cel mult Gradul 1.</li> <li>Se utilizează tratamente de susținere precum terapia antiemetică și se tratează diareea la debutul simptomelor (vezi pct. 4.4.)</li> <li>În cazul reapariției evenimentului, se întrerupe doza până ce acesta se remite la cel mult Gradul 1 și se reduce doza la 200 mg.</li> <li>Dacă pacientul continuă să manifeste semne de toxicitate după reducerea dozei, se reduce durata tratamentului cu 7 zile.</li> <li>Dacă toxicitatea persistă sau reapare după reducerea dozei și a schemei de tratament, se întrerupe tratamentul cu Azacitidine Accord.</li> </ul> |
| <b>Alte evenimente non-hematologice de Gradul 3 sau mai mare</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Se întrerupe Azacitidine Accord și se acordă asistență medicală conform recomandărilor locale. Se reia ciclul de tratament la aceeași doză odată ce toxicitatea se remite la cel mult Gradul 1.</li> <li>În cazul reapariției toxicității, se întrerupe tratamentul cu Azacitidine Accord până ce aceasta se remite la cel mult Gradul 1 și se reduce doza la 200 mg.</li> <li>Dacă pacientul continuă să manifeste semne de toxicitate după reducerea dozei, se reduce durata tratamentului cu 7 zile.</li> <li>Dacă toxicitatea persistă sau reapare după reducerea dozei și a schemei de tratament, se întrerupe tratamentul cu Azacitidine Accord.</li> </ul>                                                               |

\* Gradul 1 este ușor, Gradul 2 este moderat, Gradul 3 este sever, Gradul 4 pune viața în pericol. Gradele de toxicitate sunt în conformitate cu Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse ale Institutului Național de Cancer versiunea 4.3 (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE v4.3).

#### *Doze omise sau întârziate*

Dacă se omite o doză de Azacitidine Accord sau aceasta nu este luată la ora obișnuită, doza trebuie luată cât mai curând posibil în aceeași zi. Următoarea doză programată trebuie luată apoi la ora obișnuită în ziua următoare. Nu trebuie luate două doze în aceeași zi.

Dacă apar vărsăturile după administrarea unei doze, nu trebuie luată o doză suplimentară în aceeași zi. Se revine apoi la ora obișnuită de administrare a dozei în ziua următoare.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Vârstnici*

Nu se recomandă ajustări ale dozei la pacienții cu vârsta peste 65 ani (vezi pct. 5.2).

##### *Insuficiență renală*

Azacitidine Accord poate fi administrat pacienților cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă fără ajustarea dozei inițiale (vezi pct. 5.2).

##### *Insuficiență hepatică*

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubină totală (BT) ≤ limita superioară a valorilor normale (LSVN) și aspartat aminotransferază (AST) > LSVN sau BT 1 până la 1,5 x LSVN și orice valoare a AST) (vezi pct. 5.2).

Pacienții cu insuficiență hepatică moderată ( $BT > 1,5$  până la  $3 \times LSVN$ ) și severă ( $BT > 3 \times LSVN$ ) trebuie monitorizați mai frecvent pentru observarea reacțiilor adverse, fiind necesare ajustări corespunzătoare ale dozei (vezi tabelul 1).

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Azacitidine Accord la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### Mod de administrare

Azacitidine Accord se administrează pe cale orală.

Azacitidine Accord poate fi utilizat cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu un pahar cu apă, la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Acestea nu trebuie rupte, zdrobite, dizolvate sau mestecate (vezi pct. 6.6).

### **4.3 Contraindicații**

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

Alăptarea (vezi pct. 4.6).

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

#### Toxicitate hematologică

Tratamentul cu Azacitidine Accord poate fi asociat cu neutropenie, trombocitopenie și neutropenie febrilă (vezi pct. 4.8 privind frecvența). Întreruperea, reducerea sau încetarea tratamentului cu Azacitidine Accord poate fi necesară pentru abordarea terapeutică a toxicității hematologice. Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze imediat episoadele febrile. Pacienții cu trombocitopenie trebuie sfătuiți să raporteze semnele și simptomele timpurii ale unei hemoragii. Tratamentele de susținere precum cele cu antibiotice și/sau cu antipiretice pentru abordarea terapeutică a infecțiilor/febrei și cu G-CSF pentru neutropenie trebuie administrate în funcție de preferințele individuale ale pacientului, de răspunsul la tratament și conform recomandărilor clinice actuale (vezi pct. 4.2 tabelul 1).

#### Toxicitate gastro-intestinală

Toxicitățile gastro-intestinale au fost reacțiile adverse cele mai frecvente raportate la pacienții cărora li s-a administrat Azacitidine Accord (vezi pct. 4.8). Pacienților trebuie să li se administreze un tratament profilactic antiemetic în timpul primelor 2 cicluri de tratament cu Azacitidine Accord (vezi pct. 4.2). Diareea trebuie tratată rapid la apariția simptomelor. Întreruperea, reducerea sau încetarea tratamentului cu Azacitidine Accord poate fi necesară pentru gestionarea toxicității gastro-intestinale (vezi pct. 4.2).

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

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și până la 6 luni după tratament. Bărbații trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și până la 3 luni după tratament (vezi pct. 4.6).

#### Intoleranța la lactoză

Comprimatele Azacitidine Accord conțin lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

#### Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

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

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

Se recomandă precauție și monitorizare în cazul administrării concomitente cu alte medicamente antineoplazice, deoarece nu se pot exclude efecte farmacodinamice antagoniste, aditive sau sinergice. Aceste efecte pot depinde de doză și de secvența și schema de administrare.

Administrarea concomitentă cu un inhibitor al pompei de protoni (omeprazol) nu a influențat în mod semnificativ expunerea la Azacitidine Accord. Așadar, nu este necesară modificarea dozei de Azacitidine Accord în cazul administrării concomitente cu un inhibitor al pompei de protoni sau alți modificatori ai pH-ului.

Un studiu *in vitro* cu azacitidină realizat cu microzomi hepatici umani a indicat faptul că azacitidina nu este metabolizată de izoenzimele citocromului P450 (CYP). În consecință, interacțiunile cu inductori sau inhibitori ai CYP sunt considerate puțin probabile (vezi pct. 5.2).

Efectele inhibitorii sau inductoare semnificative din punct de vedere clinic ale azacitidinei asupra metabolizării substratelor citocromului P450 sunt puțin probabile (vezi pct. 5.2). Nu se prevăd interacțiuni medicamentoase semnificative din punct de vedere clinic în cazul administrării concomitente de Azacitidine Accord și substraturi ale glicoproteinei P (gp P), proteina de rezistență la cancerul mamar (BCRP), transportori de anioni organici (OAT) OAT1 și OAT3, polipeptide transportoare de anioni organici (OATP) OATP1B1 și OATP1B3 sau transportorul de cationi organici (OCT) OCT2.

Azacitidina nu este un substrat al gp P, astfel că nu se prevăd interacțiuni cu inductori sau inhibitori ai gp P.

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

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

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și până la 6 luni după tratament. Bărbații trebuie sfătuiți să evite conceperea unui copil în timpul tratamentului și să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și până la 3 luni după tratament (vezi pct. 4.4 și 5.3).

##### Sarcina

Nu există date adecvate provenite din utilizarea Azacitidine Accord la femeile gravide. Studiile la șoareci și șobolani au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere și dezvoltării (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Pe baza rezultatelor studiilor la animale și a mecanismului său de acțiune, utilizarea Azacitidine Accord nu este recomandată în timpul sarcinii (în special în primul trimestru, decât dacă este absolut necesar) și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive. Avantajele tratamentului în raport cu riscul posibil pentru făt trebuie evaluate în fiecare caz în parte. În cazul unei sarcini ale pacientei sau partenerei pacientului în timpul tratamentului cu Azacitidine Accord, pacientul trebuie informat cu privire la riscul posibil pentru făt.

##### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă azacitidina sau metaboliții acesteia se excretă în laptele uman. Din cauza posibilității apariției unor reacții adverse grave la sugar, alăptarea este contraindicată în timpul tratamentului cu Azacitidine Accord (vezi pct. 4.3).

##### Fertilitatea

Nu există date cu privire la 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). Pacienților care intenționează să conceapă un copil trebuie să li se recomande consiliere reproductivă și crioconservarea ovulelor sau a spermei înaintea începerii tratamentului cu Azacitidine Accord.

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

Azacitidine Accord are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. S-a raportat fatigabilitate în cazul administrării Azacitidine Accord. În consecință, se recomandă precauție la conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

#### 4.8 Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cele mai frecvente sunt greață (64,8%), vărsături (59,7%), diaree (50,4%), neutropenie (44,5%), fatigabilitate/astenie (44,1%)<sup>5</sup>, constipație (38,6%), trombocitopenie (33,5%), dureri abdominale (21,6%)<sup>4</sup>, infecții ale tractului respirator (17%)<sup>2</sup>, artralgie (13,6%), scăderea apetitului alimentar (12,7%), neutropenie febrilă (11,9%), dureri lombare (11,9%), leucopenie (10,6%), durere la nivelul extremităților (10,6%) și pneumonie (10,2%)<sup>1</sup>.

Reacții adverse grave au apărut la 16,1% dintre pacienții cărora li s-a administrat Azacitidine Accord. Reacțiile adverse grave cele mai frecvente sunt neutropenie febrilă (6,8%) și pneumonie (5,1%)<sup>1</sup>.

Tratamentul cu Azacitidine Accord a fost întrerupt permanent din cauza unei reacții adverse la 6,8% dintre pacienți. Reacțiile adverse cele mai frecvente care au necesitat încetarea definitivă a tratamentului sunt greață (2,1%), diaree (1,7%) și vărsături (1,3%).

Întreruperea administrării dozelor din cauza unei reacții adverse a fost raportată la 36,4% dintre pacienții tratați cu Azacitidine Accord. Reacțiile adverse care au necesitat întreruperea administrării dozei au inclus neutropenie (19,9%), trombocitopenie (8,5%), greață (5,5%), diaree (4,2%), vărsături (3,8%), pneumonie (3,4%)<sup>1</sup>, leucopenie (2,5%), neutropenie febrilă (2,1%) și dureri abdominale (2,1%)<sup>4</sup>.

Reducerea dozei din cauza unei perioade cu reacții adverse a fost raportată la 14% dintre pacienții tratați cu Azacitidine Accord.

Reacțiile adverse care au necesitat reducerea dozei au inclus neutropenie (5,5%), diaree (3,4%), trombocitopenie (1,7%) și greață (1,7%).

##### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 2 prezintă categoriile de frecvență ale reacțiilor adverse raportate în studiul pivot de fază 3 cu Azacitidine Accord. În total, Azacitidine Accord a fost administrat la 236 pacienți. Durata medie a tratamentului a fost de 11,6 luni (interval: 0,5 până la 74,3 luni) pentru brațul cu Azacitidine Accord.

Frecvența reacțiilor adverse este definită după cum urmează: 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.

**Tabelul 2: Reacțiile adverse la medicament (RAM) la pacienții cu LMA cărora li s-a administrat tratament de întreținere cu Azacitidine Accord**

| Aparate, sisteme și organe | Frecvența reacțiilor adverse de toate gradele <sup>a</sup>                                            |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecții și infestări      | <b>Foarte frecvente</b><br>Pneumonie <sup>1, 6</sup> , infecții ale tractului respirator <sup>2</sup> |
|                            | <b>Frecvente</b><br>Gripă, infecții ale tractului urinar <sup>3</sup> , bronșită, rinită              |

| Aparate, sisteme și organe                               | Frecvența reacțiilor adverse de toate gradele <sup>a</sup>                                                           |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tulburări hematologice și limfatice                      | <b>Foarte frecvente</b><br>Neutropenie, trombocitopenie <sup>6</sup> , neutropenie febrilă <sup>6</sup> , leucopenie |
| Tulburări metabolice și de nutriție                      | <b>Foarte frecvente</b><br>Scăderea apetitului alimentar                                                             |
| Tulburări psihice                                        | <b>Frecvente</b><br>Anxietate                                                                                        |
| Tulburări gastro-intestinale                             | <b>Foarte frecvente</b><br>Greață, vărsături, diaree, constipație, dureri abdominale <sup>4</sup>                    |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv | <b>Foarte frecvente</b><br>Artralgie, dureri lombare, durere la nivelul extremităților                               |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | <b>Foarte frecvente</b><br>Fatigabilitate / astenie <sup>5</sup>                                                     |
| Investigații diagnostice                                 | <b>Frecvente</b><br>Scădere ponderală                                                                                |

<sup>a</sup> Toate evenimentele adverse apărute la cel puțin 5,0% dintre pacienți în brațul cu Azacitidine Accord și cu o frecvență de cel puțin 2,0% mai mare decât în brațul cu placebo.

<sup>1</sup> Termenii grupați includ pneumonie, aspergiloză bronhopulmonară, infecții pulmonare, pneumonie cu *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie atipică, pneumonie bacteriană și pneumonie fungică.

<sup>2</sup> Termenii grupați includ infecții ale tractului respirator superior, infecții ale tractului respirator și infecții respiratorii virale.

<sup>3</sup> Termenii grupați includ infecții ale tractului urinar, infecții bacteriene ale tractului urinar, infecții ale tractului urinar cauzate de *Escherichia coli* și cistită.

<sup>4</sup> Termenii grupați includ durere abdominală, durere abdominală superioară, disconfort abdominal și durere gastro-intestinală.

<sup>5</sup> Termenii grupați includ oboseală și astenie.

<sup>6</sup> Reacții adverse dintre care cel puțin una a fost considerată ca punând viața în pericol (dacă evoluția reacției a dus la deces, aceasta este inclusă în numărul de decese).

### Descrierea reacțiilor adverse selectate

#### *Toxicitate hematologică*

Reacțiile adverse frecvent raportate la pacienții cărora li s-a administrat Azacitidine Accord au fost apariția sau agravarea neutropeniei de Gradul 3 sau peste (41,1%), trombocitopenie (22,5%) sau neutropenie febrilă (11,4%). Primul eveniment de neutropenie de Gradul 3 sau 4, trombocitopenie sau neutropenie febrilă a apărut în decursul primelor 2 cicluri la 19,9%, 10,6% și respectiv 1,7% dintre pacienții tratați cu Azacitidine Accord. Vezi pct. 4.2 pentru recomandări de monitorizare și gestionare.

#### *Toxicitate gastro-intestinală*

Toxicitățile gastro-intestinale au fost reacțiile adverse cele mai frecvente la pacienții tratați cu Azacitidine Accord. Au fost raportate greață (64,8%), vărsături (59,7%) și diaree (50,4%) la pacienții tratați cu Azacitidine Accord. Diareea de Gradul 3 sau peste a apărut la 5,1% dintre pacienți, iar vărsăturile și greața de Gradul 3 sau peste au apărut la 3,0% și, respectiv, 2,5% dintre pacienții tratați cu Azacitidine Accord. Primul eveniment de greață, vărsături sau diaree de Gradul 3 sau 4 a apărut în decursul primelor 2 cicluri la 1,7%, 3,0% și, respectiv, 1,3% dintre pacienții tratați cu Azacitidine Accord. Vezi pct. 4.2 pentru recomandări de monitorizare și gestionare.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. 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 caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat prin efectuarea hemoleucogramei corespunzătoare și trebuie să i se administreze tratament de susținere dacă este necesar, conform recomandărilor locale. Nu se cunoaște un antidot specific pentru supradozajul cu Azacitidine Accord.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

#### Mecanism de acțiune

Azacitidina este un inhibitor al ADN-metiltransferazei și un modificador epigenetic. Azacitidina este încorporată în ADN și ARN în urma absorbției celulare și a metabolizării enzimatică în nucleotide trifosfate. Încorporarea azacitidinei în ADN-ul celulelor LMA modifică mecanismele epigenetice prin inhibarea ADN-metiltransferazelor și hipometilarea ADN-ului. Aceasta duce la modificarea exprimării genelor, inclusiv re-exprimarea genelor care reglează funcțiile de supresie tumorală, mecanismele imunologice, ciclul celular și diferențierea celulară. Încorporarea azacitidinei în ARN-ul celulelor LMA duce la inhibarea ARN-metiltransferazei, hipometilarea ARN-ului, reducerea stabilității ARN-ului și reducerea sintezei proteinelor.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța utilizării Azacitidine Accord au fost studiate într-un studiu de fază 3 QUAZAR AML-001 (CC-486-AML-001), multicentric, controlat cu placebo, în regim dublu-orb, randomizat, cu grupuri paralele pentru a evalua Azacitidine Accord comparativ cu placebo ca tratament de întreținere la pacienții cu LMA. Au fost înrolați pacienți cu LMA *de novo*, LMA secundar sindromului mielodisplazic (SMD) diagnosticat anterior sau leucemie mielomonocitară cronică (LMMC); pacienții au avut vârsta  $\geq 55$  ani și au obținut prima remisiune completă (RC) sau remisiune completă cu recuperare incompletă a trombocitelor (RCi) în decurs de 4 luni ( $\pm 7$  zile) după chimioterapia intensivă de inducție, cu sau fără terapie de consolidare. Pacienții au fost neeligibili pentru TCSH la momentul randomizării, aceasta incluzând pacienții pentru care nu exista niciun donator disponibil sau care nu intenționau să efectueze TCSH.

Pacienților din ambele brațe de tratament li s-a administrat un tratament de susținere optim, stabilit de către investigator. Tratamentul de susținere optim a inclus, fără a se limita, transfuzii de eritrocite (*red blood cell*, RBC), transfuzii de trombocite, utilizarea de agenții stimulatori ai eritropoezei, administrarea de medicamente antibiotice, antivirale sau antifungice, G-CSF, terapie antiemetică și suport nutrițional.

Pacienților care au obținut RC/RCi în urma finalizării terapiei intensive de inducție cu sau fără consolidare li s-a administrat Azacitidine Accord 300 mg (N = 236) sau placebo (N = 233) o dată pe zi din Ziua 1 până în Ziua 14 a fiecărui ciclu de 28 zile. În cazul recidivei bolii (procent de blaști de 5% până la 15% în sângele periferic sau măduva osoasă), schema de dozare a fost prelungită până la 21 zile în cicluri repetate de 28 zile, în funcție de decizia medicului. Tratamentul a continuat până la progresia bolii (procentul de blaști a atins cel mult 15% în sângele periferic sau în măduva osoasă) sau până la apariția toxicității inacceptabile.

În total, au fost randomizați 472 pacienți în raport 1:1 în brațele de tratament cu Azacitidine Accord și placebo. Caracteristicile demografice și clinice inițiale în cadrul populației de pacienți cu LMA au fost echilibrate în cele două brațe de tratament, după cum este prezentat în tabelul 3. Durata medie de tratament a fost de 11,6 luni (interval: 0,5 până la 74,3 luni) pentru brațul cu Azacitidine Accord comparativ cu 5,7 luni (interval: 0,7 până la 68,5 luni) pentru brațul cu placebo. În total, schema de

dozare a fost modificată la 300 mg timp de 21 zile la 51 pacienți (21%) cărora li s-a administrat Azacitidine Accord și 40 pacienți (17%) cărora li s-a administrat placebo, din cauza recidivei LMA.

Dintre cei 469 pacienți din studiul de fază 3 cărora li s-a administrat tratamentul, 61% (285/469) au fost cu vârsta de 65 ani și peste și 11% (51/469) au fost cu vârsta de 75 ani și peste. În general, nu au fost observate diferențe în ceea ce privește siguranța sau eficacitatea Azacitidine Accord între acești pacienți și pacienții mai tineri.

**Tabelul 3: Caracteristicile demografice și clinice inițiale în studiul CC-486-AML-001**

| <b>Parametru</b>                                       | <b>Azacitidine Accord<br/>(N = 238)</b> | <b>Placebo<br/>(N = 234)</b> |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------|
| <b>Vârstă (ani)</b>                                    |                                         |                              |
| Mediană (minim, maxim)                                 | 68,0 (55, 86)                           | 68,0 (55, 82)                |
| Categorie de vârstă, n (%)                             |                                         |                              |
| < 65 ani                                               | 66 (27,7)                               | 68 (29,1)                    |
| ≥ 65 ani până la < 75 ani                              | 144 (60,5)                              | 142 (60,7)                   |
| ≥ 75 ani                                               | 28 (11,8)                               | 24 (10,3)                    |
| <b>Sex, n (%)</b>                                      |                                         |                              |
| Bărbați                                                | 118 (49,6)                              | 127 (54,3)                   |
| Femei                                                  | 120 (50,4)                              | 107 (45,7)                   |
| <b>Rasă, n (%)</b>                                     |                                         |                              |
| Albă                                                   | 216 (90,8)                              | 197 (84,2)                   |
| Neagră sau afroamericană                               | 2 (0,8)                                 | 6 (2,6)                      |
| Asiatică                                               | 6 (2,5)                                 | 20 (8,5)                     |
| Altele                                                 | 12 (5,0)                                | 11 (4,7)                     |
| Nu au fost colectate sau raportate date                | 2 (0,8)                                 | 0 (0)                        |
| <b>Status de performanță ECOG, n (%)</b>               |                                         |                              |
| 0                                                      | 116 (48,7)                              | 111 (47,4)                   |
| 1                                                      | 101 (42,4)                              | 106 (45,3)                   |
| 2                                                      | 21 (8,8)                                | 15 (6,4)                     |
| 3                                                      | 0 (0)                                   | 2 (0,9)                      |
| <b>Status de risc citogenetic la diagnostic, n (%)</b> |                                         |                              |
| Risc intermediar <sup>1</sup>                          | 203 (85,3)                              | 203 (86,6)                   |
| Risc înalt <sup>2</sup>                                | 35 (14,7)                               | 31 (13,2)                    |
| <b>Clasificare LMA inițială, n (%)</b>                 |                                         |                              |
| LMA cu anormalii genetice recurente                    | 39 (16,4)                               | 46 (19,7)                    |
| LMA cu modificări asociate cu mielodisplazie           | 49 (20,6)                               | 42 (17,9)                    |
| Neoplasme mieloidale legate de terapie                 | 2 (0,8)                                 | 0 (0)                        |
| LMA nespecificată                                      | 148 (62,2)                              | 145 (62,0)                   |
| Date lipsă                                             | 0 (0)                                   | 1 (0,4)                      |

| Parametru                                           | Azacitidine Accord<br>(N = 238) | Placebo<br>(N = 234) |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------|
| <b>Tip de LMA, n (%)</b>                            |                                 |                      |
| Primară ( <i>de novo</i> )                          | 213 (89,5)                      | 216 (92,3)           |
| Secundară                                           | 25 (10,5)                       | 18 (7,7)             |
| <b>Status BMR la randomizare<sup>3</sup>, n (%)</b> |                                 |                      |
| Negativ                                             | 133 (55,9)                      | 111 (47,4)           |
| Pozitiv                                             | 103 (43,3)                      | 116 (49,6)           |
| Date lipsă                                          | 2 (0,8)                         | 7 (3,0)              |

LMA = leucemie mieloidă acută, SMD = sindrom mielodisplazic, LMMC = leucemie mielomonocitară cronică, ECOG = Grupul Cooperativ Central European de Oncologie (*Eastern Cooperative Oncology Group*),

RC = remisiune completă morfologică, RCi = RC morfologică cu recuperare incompletă a trombocitelor

<sup>1</sup> Riscul intermediar a fost definit ca având citogenetică normală +8, t(9;11) sau altă valoare nespecificată

<sup>2</sup> Riscul înalt a fost definit ca având citogenetică complexă ( $\geq 3$  anomalii): -5; 5q-; -7; 7q-; 11q23 - non t(9;11); inv(3); t(3;3); t(6;9); sau t(9;22). Sursa privind definirea riscurilor intermediare și înalte: National comprehensive cancer network clinical practice guidelines in oncology for AML.

<sup>3</sup> Statusul BMR în măduva osoasă a fost măsurat în timpul perioadei de selecție prin citometria în flux, la un nivel de sensibilitate de 0,1%.

La majoritatea pacienților li s-a administrat tratament de consolidare după terapia de inducție atât în brațul cu Azacitidine Accord (78%), cât și în brațul cu placebo (82%); la peste 90% dintre acești pacienți din fiecare braț de tratament li s-a administrat 1 sau 2 cicluri de tratament de consolidare după terapia de inducție (tabelul 4).

**Tabelul 4: Terapie de consolidare în studiul CC-486-AML-001**

| Parametru                                                 | Azacitidine Accord<br>(N = 238) | Placebo<br>(N = 234) |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------|
| <b>Au primit terapie de consolidare în urma inducției</b> |                                 |                      |
| Da, n (%)                                                 | 186 (78,2)                      | 192 (82,1)           |
| 1 ciclu, n (%)                                            | 110 (46,2)                      | 102 (43,6)           |
| 2 cicluri, n (%)                                          | 70 (29,4)                       | 77 (32,9)            |
| 3 cicluri, n (%)                                          | 6 (2,5)                         | 13 (5,6)             |
| Nu, n (%)                                                 | 52 (21,8)                       | 42 (17,9)            |
| <b>Status RC / RCi la randomizare</b>                     |                                 |                      |
| RC, n (%)                                                 | 183 (76,9)                      | 177 (75,6)           |
| RCi, n (%)                                                | 50 (21,0)                       | 44 (18,8)            |
| În afara RC/RCi <sup>a</sup> , n (%)                      | 5 (2,1)                         | 11 (4,7)             |
| Date lipsă, n (%)                                         | 0 (0)                           | 2 (0,9)              |

RC = remisiune completă; RCi = RC morfologică cu recuperare incompletă a trombocitelor.

<sup>a</sup> Acești pacienți au prezentat la momentul inițial un procent de blasti medulari < 5%, NAN < 1 x 10<sup>9</sup> și trombocite < 100 x 10<sup>9</sup>.

Eficacitatea Azacitidine Accord la pacienții adulți cu LMA a fost stabilită pe baza supraviețuirii generale (SG) și a supraviețuirii fără recidivă (SFR).

Rezultatele privind eficacitatea sunt rezumate în tabelul 5.

**Tabelul 5: Rezultate privind eficacitatea în studiul CC-486-AML-001 (populația ITT)**

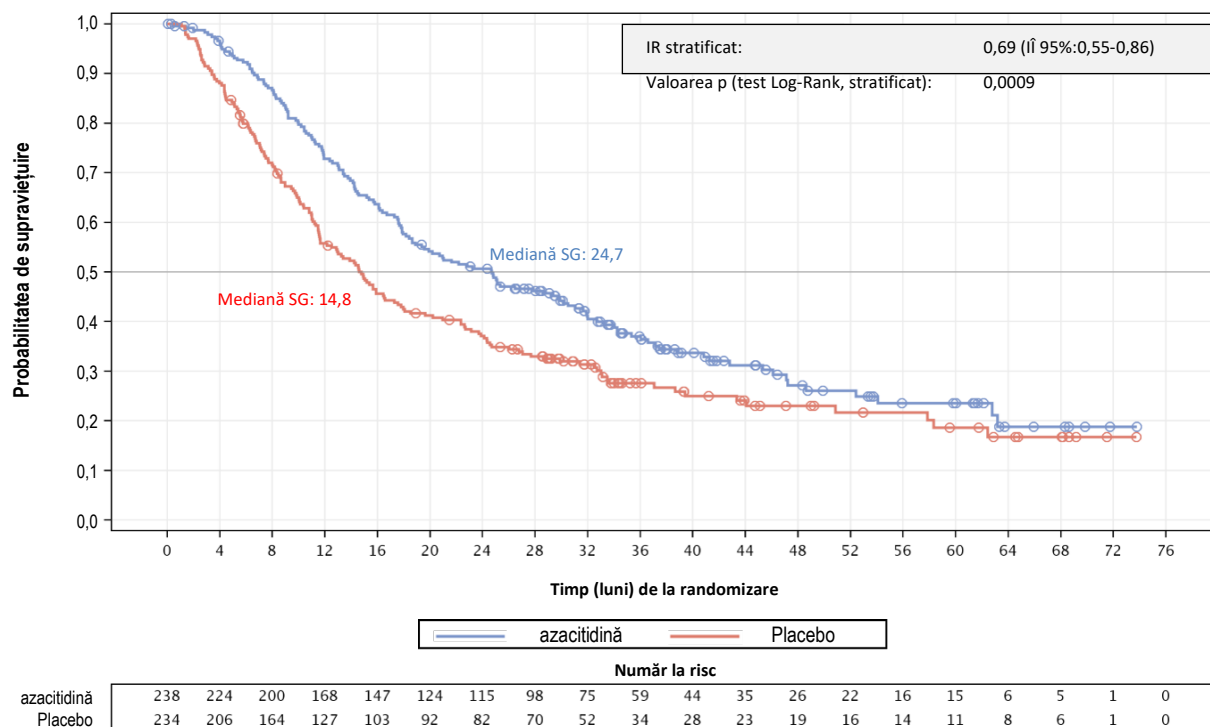
| <b>Criteriile finale de evaluare</b>                                                   | <b>Azacitidine Accord<br/>(N = 238)</b> | <b>Placebo<br/>(N = 234)</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------|
| <b>Supraviețuire generală</b>                                                          |                                         |                              |
| Evenimente SG, n (%)                                                                   | 158 (66,4)                              | 171 (73,1)                   |
| Mediană SG, luni (ÎÎ 95%)                                                              | 24,7 (18,7, 30,5)                       | 14,8 (11,7, 17,6)            |
| Indice de risc (ÎÎ 95%)<br>valoarea p                                                  | 0,69 (0,55, 0,86)<br>0,0009             |                              |
| <b>Supraviețuire fără recidivă</b>                                                     |                                         |                              |
| Evenimente, n (%)                                                                      | 164 (68,9)                              | 181 (77,4)                   |
| Mediană SFR, luni (ÎÎ 95%)                                                             | 10,2 (7,9, 12,9)                        | 4,8 (4,6, 6,4)               |
| Indice de risc (ÎÎ 95%)<br>valoarea p                                                  | 0,65 (0,52, 0,81)<br>0,0001             |                              |
| <b>Intervalul de timp până la recidiva bolii</b>                                       |                                         |                              |
| Recidivă, n (%)                                                                        | 154 (64,7)                              | 179 (76,5)                   |
| Valoarea mediană a intervalului de timp până la recidiva bolii, luni (ÎÎ 95%)          | 10,2 (8,3, 13,4)                        | 4,9 (4,6, 6,4)               |
| <b>Intervalul de timp până la încetarea tratamentului</b>                              |                                         |                              |
| Tratament încetat, n (%)                                                               | 193 (81,1)                              | 208 (88,9)                   |
| Valoarea mediană a intervalului de timp până la încetarea tratamentului, luni (ÎÎ 95%) | 11,4 (9,8, 13,6)                        | 6,1 (5,1, 7,4)               |
| Tratament încetat – recidiva bolii, n (%)                                              | 143 (60,1)                              | 180 (76,9)                   |

ÎÎ = interval de încredere

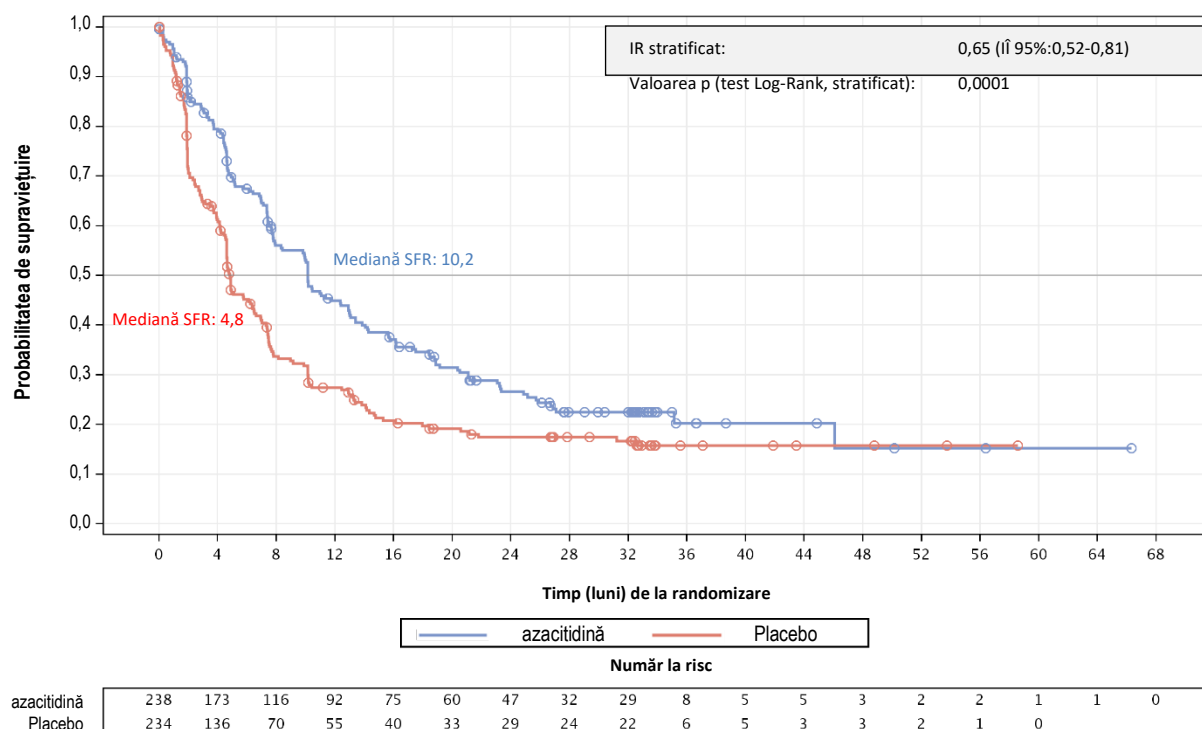
În cadrul subgrupurilor prespecificate, analizele SG și SFR au demonstrat în mod consecvent efectul tratamentului cu Azacitidine Accord la subgrupele demografice și clinice, inclusiv riscul citogenetic la momentul inițial, numărul de cicluri de consolidare anterioare administrate și statusul RC/RCi.

Curbele Kaplan-Meier prezintă rezultatele privind SG (vezi figura 1) și SFR (vezi figura 2).

**Figura 1: Curba Kaplan-Meier a supraviețuirii generale: Azacitidine Accord comparativ cu placebo (populație ITT)**



**Figura 2: Curba Kaplan-Meier a supraviețuirii fără recidivă: Azacitidine Accord comparativ cu placebo (populație ITT)**



La pacienții cărora li s-a prelungit schema de dozare la 300 mg timp de 21 zile din cauza recidivei bolii, valoarea mediană a SG (22,8 luni cu Azacitidine Accord și 14,6 luni cu placebo) și valoarea mediană a SFR (7,4 luni cu Azacitidine Accord și 4,6 luni cu placebo) au fost comparabile cu rezultatele generale ale studiului.

Efectul favorabil al tratamentului cu Azacitidine Accord asupra SG comparativ cu placebo a fost demonstrat atât la pacienții cu status pozitiv al bolii minime reziduale (BMR), cât și la pacienții cu status BMR negativ. Efectul tratamentului asupra SG a fost mai pronunțat la pacienții cu status BMR pozitiv (IR = 0,69; ÎI 95%: 0,51, 0,93) decât la pacienții cu status BMR negativ (IR = 0,81; ÎI 95%: 0,59, 1,12).

#### *Calitatea vieții din punct de vedere al stării de sănătate (Health Related Quality of Life, HRQoL)*

HRQoL a fost evaluată cu ajutorul Scalei de evaluare funcțională a oboselii cronice (FACIT – Scala oboselii) și a Chestionarului de evaluare utilitară a stării de sănătate cu cinci dimensiuni și trei nivele (EQ-5D-3L) și a scalei analog vizuale (SAV). La momentul inițial, pacienții au prezentat un nivel scăzut de oboseală și un nivel satisfăcător al HRQoL, acestea fiind în general comparabile cu cele ale populației generale de vârstă similară. Nivelul HRQoL s-a menținut în timp cu Azacitidine Accord, comparativ cu momentul inițial sau cu placebo. Timpul până la deteriorarea definitivă și proporția de pacienți cu o deteriorare semnificativă din punct de vedere clinic au fost asemănătoare la pacienții tratați cu Azacitidine Accord și cei tratați cu placebo. Rezultatele arată că, în general, nivelul HRQoL a fost similar în brațul de tratament cu Azacitidine Accord și cu placebo, fără o deteriorare semnificativă din punct de vedere clinic în timp.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

Expunerea a fost în general liniară, cu creșteri proporționale cu doza ale expunerii sistemice; a fost observată o variabilitate intersubiect ridicată. După administrarea orală a unei doze unice de 300 mg, media geometrică (coeficient de variație [%CV]) a valorilor  $C_{max}$  și ASC au fost de 145,1 ng/ml (63,7) și, respectiv, 241,6 ng h/ml (64,5). Administrarea repetată în cadrul schemei terapeutice recomandate nu a dus la acumularea medicamentului. Azacitidina a fost absorbită rapid, cu o valoare mediană a  $T_{max}$  de 1 oră după administrare. Comparativ cu administrarea subcutanată (s.c.), biodisponibilitatea orală medie a fost de aproximativ 11%.

### Efectul alimentelor

Impactul alimentelor asupra expunerii la Azacitidine Accord a fost minim. În consecință, Azacitidine Accord poate fi administrat cu sau fără alimente.

### Distribuție

În urma administrării pe cale orală, media geometrică a distribuției aparente a fost de 12,6 l/kg pentru o persoană de 70 kg. Legarea azacitidinei de proteinele plasmatice a fost de 6 până la 12%.

### Metabolizare

Pe baza studiilor *in vitro*, metabolizarea azacitidinei nu pare a fi mediată de izoenzimele citocromului P450 (CYP). Azacitidina este supusă hidrolizei spontane și dezaminării mediate de citidin-dezaminază.

### Eliminare

Media geometrică a clearance-ului aparent a fost de 1242 l/oră și media geometrică a timpului de înjumătățire a fost de aproximativ 0,5 ore. În urma administrării intravenoase de  $^{14}C$  azacitidină la 5 pacienți cu cancer, excreția urinară cumulată a reprezentat 85% din radioactivitatea dozei. Excreția în materii fecale a reprezentat < 1% din radioactivitatea administrată în decurs de 3 zile. În urma administrării subcutanate de  $^{14}C$  azacitidină, excreția medie a radioactivității în urină a fost de 50%. În urma administrării subcutanate (s.c.) sau orale, cantitatea de azacitidină nemodificată recuperată din urină a fost < 2% comparativ cu doza. Excreția în materii fecale după administrarea orală nu a fost măsurată.

### Efecte farmacodinamice

La pacienții cu cancer mieloid, efectul reglării epigenetice al azacitidinei asupra hipometilării globale a ADN-ului în sânge a fost menținut datorită expunerii prelungite la o doză de 300 mg administrată o dată pe zi timp de 14 sau 21 zile dintr-un ciclu de 28 zile, fiind incluși pacienții cu LMA dintr-un studiu de fază 1/2. A fost observată o corelație pozitivă între expunerea plasmatică a azacitidinei și efectul

farmacodinamic al hipometilării globale a ADN-ului în sânge.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Vârșnici*

În cadrul unei analize farmacocinetice (FC) a populației cuprinzând 286 pacienți cu LMA, vârsta (de la 46 la 93 ani) nu a avut efecte semnificative din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii Azacitidine Accord. Prin urmare, modificarea dozelor de Azacitidine Accord nu este necesară, indiferent de vârsta pacienților.

#### *Insuficiență hepatică*

Nu s-au efectuat studii formale la pacienții cu insuficiență hepatică. Este puțin probabil ca insuficiența hepatică să influențeze farmacocinetica într-o măsură relevantă clinic, deoarece azacitidina este supusă hidrolizei spontane și a dezaminării mediate de citidin-dezaminază. O analiză farmacocinetică a populației a stabilit faptul că valoarea AST (8 până la 155 U/l), ALT (5 până la 185 U/l) și insuficiența hepatică ușoară ( $BT \leq LSVN$  și  $AST > LSVN$  sau  $BT 1$  până la  $1,5 \times LSVN$  și orice valoare a AST) nu au avut efecte semnificative din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii azacitidinei. Efectele insuficienței renale moderate sau severe ( $BT > 1,5 \times LSVN$  și orice valoare a AST) asupra farmacocineticii azacitidinei nu sunt cunoscute.

#### *Insuficiență renală*

La pacienții cu cancer, farmacocinetica azacitidinei a fost comparată la 6 pacienți cu funcție renală normală (clearance al creatininei,  $ClCr > 80$  ml/min) și 6 pacienți cu insuficiență renală severă ( $ClCr < 30$  ml/min), în urma administrării subcutanate zilnice (Ziua 1 până în Ziua 5) a unei doze de  $75 \text{ mg/m}^2/\text{zi}$ . Insuficiența renală severă a crescut expunerea azacitidinei cu aproximativ 70% și 41% în urma administrării subcutanate a unei doze unice și, respectiv, repetate. Creșterea expunerii nu a fost corelată cu o incidență crescută a evenimentelor adverse.

O analiză farmacocinetică a populației în urma administrării unei doze de Azacitidine Accord de 300 mg a evidențiat creșteri de 19%, 25% și 38% ale ASC plasmatică a azacitidinei la pacienții cu insuficiență renală ușoară ( $ClCr: \geq 60$  până la  $< 90$  ml/minut), moderată ( $ClCr: \geq 30$  până la  $< 60$  ml/minut) și, respectiv, severă ( $ClCr: < 30$  ml/minut). Efectul insuficienței renale severe asupra Azacitidine Accord a fost similar cu cel observat în cadrul studiului clinic menționat mai sus cu azacitidină injectabilă la pacienții cu insuficiență renală (o creștere a ASC de aproximativ 40%). Expunerea azacitidinei (ASC) după administrare orală este cu aproximativ 75% mai scăzută comparativ cu expunerea obținută în urma administrării s.c.; astfel, o creștere a expunerii de aproximativ 40% în urma administrării orale încă este considerată a fi sigură și tolerabilă. În consecință, nu se recomandă ajustări ale dozei de Azacitidine Accord la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă.

#### *Rasă/etnie*

Efectele rasei/etniei asupra farmacocineticii Azacitidine Accord nu sunt cunoscute.

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

În cadrul unui studiu de 14 zile asupra toxicității la administrarea orală la câine, mortalitatea s-a înregistrat la doze de 8 și  $16 \text{ mg/m}^2/\text{zi}$ . Doza maximă tolerată (DMT) a fost de  $4 \text{ mg/m}^2/\text{zi}$ . Au fost observate pancitopenie corelată cu hipoplazie medulară, limfopenie, dilatarea glandelor/lumenului și necroză unicelulară în glandele mucoase ale intestinului subțire și gros și/sau vacuolizarea hepatocelulară centrilobulară la o doză sau toate dozele. La DMT, aceste rezultate au fost parțial sau complet rezolvate după 3 săptămâni. În urma administrării de azacitidină pe cale parenterală la intervale de doze asemănătoare, au fost observate evenimente de mortalitate și alte toxicități similare la nivelul organelor țintă la rozătoare, câini și maimuțe. Datele non-clinice din studiile de toxicitate după doze repetate de azacitidină nu au evidențiat niciun un risc special pentru om.

Azacitidina induce atât mutații genetice, cât și aberații cromozomiale în sistemele celulare bacteriene și mamifere *in vitro*. Potențialul carcinogen al azacitidinei a fost evaluat la șoarece și șobolan. Azacitidina

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 azacitidină intraperitoneal timp de 50 săptămâni a fost observată 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 injectare 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 creierului. La șobolan, 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 șobolan au inclus: anomalii ale sistemului nervos central (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 greutateii testiculelor și epididimului, un număr scăzut de spermatozoizi, o 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. 4.6).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul comprimatului

Manitol,  
Celuloză microcristalină silicifiată,  
Croscarmeloză sodică,  
Stearat de magneziu

#### Învelișul comprimatului filmat

##### Pentru 200 mg:

Hipromeloză (E464)  
Lactoză monohidrat  
Polietilenglicol (E1521)  
Triacetină (E1518)  
Dioxid de titan (E171)  
Oxid roșu de fer (E172)

##### Pentru 300 mg:

Hipromeloză (E464)  
Lactoză monohidrat  
Polietilenglicol (E1521)  
Triacetină (E1518)  
Dioxid de titan (E171)  
Oxid roșu de fer (E172)  
Oxid galben de fer (E172)  
Oxid negru de fer (E172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

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

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Azacitidine Accord comprimate filmate 200 mg, 300 mg

Comprimatele filmate sunt disponibile în cutie de carton conținând 7 și 14 comprimate filmate în blistere din Al/Al sau blister din Al/PVC/PCTFE cu folie de aluminiu perforabilă prin apăsare și în cutie de carton conținând 7 x 1 și 14 x 1 comprimate filmate în blistere perforate pentru eliberarea unei unități de dozare.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

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

Azacitidine Accord este un medicament citotoxic. Dacă pulberea din comprimatele filmate intră în contact cu pielea, aceasta trebuie imediat spălată bine cu apă și săpun. Dacă pulberea intră în contact cu membranele mucoase, zona afectată trebuie clătită bine cu apă din abundență.

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

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

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

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

Azacitidine Accord 200 mg comprimate filmate

blistere Al-Al

|                  |                                |
|------------------|--------------------------------|
| EU/1/19/1413/003 | 7 comprimate                   |
| EU/1/19/1413/004 | 14 comprimate                  |
| EU/1/19/1413/005 | 7 x 1 comprimate (doză unică)  |
| EU/1/19/1413/006 | 14 x 1 comprimate (doză unică) |

blister Al/PVC/PCTFE

|                  |               |
|------------------|---------------|
| EU/1/19/1413/007 | 7 comprimate  |
| EU/1/19/1413/008 | 14 comprimate |

EU/1/19/1413/009 7 x 1 comprimate (doză unică)  
EU/1/19/1413/010 14 x 1 comprimate (doză unică)

*Azacitidine Accord 300 mg comprimate filmate*

blistere Al-Al

EU/1/19/1413/011 7 comprimate  
EU/1/19/1413/012 14 comprimate  
EU/1/19/1413/013 7 x 1 comprimate (doză unică)  
EU/1/19/1413/014 14 x 1 comprimate (doză unică)

blister Al/PVC/PCTFE

EU/1/19/1413/015 7 comprimate  
EU/1/19/1413/016 14 comprimate  
EU/1/19/1413/017 7 x 1 comprimate (doză unică)  
EU/1/19/1413/018 14 x 1 comprimate (doză unică)

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

Data primei autorizări:

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://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 CU PRIVIRE LA  
UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A  
MEDICAMENTULUI**

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

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

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.  
ul. Lutomska 50,  
95-200, Pabianice,  
Polonia

Laboratori Fundació Dau (doar pentru Azacitidine Accord 25 mg/ml pulbere pentru suspensie injectabilă)  
C/ C, 12-14 Pol. Ind.  
Zona Franca, Barcelona, 08040,  
Spania

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht,  
Țările de Jos

Accord Healthcare Single Member S.A.  
64<sup>th</sup> Km National Road Athens,  
Lamia, Schimatari, 32009,  
Grecia

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

## **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 (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța 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 aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

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

Azacitidine Accord 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.

Fiecare flacon conține azacitidină 150 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.

100 mg

150 mg

1 flacon

#### 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 VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA 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

**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**

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

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

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

**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.>

|                                                               |
|---------------------------------------------------------------|
| <b>18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE</b> |
|---------------------------------------------------------------|

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**

Azacitidine Accord 25 mg/ml pulbere pentru suspensie injectabilă  
azacitidină  
Utilizare subcutanată (s.c.)

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

100 mg  
150 mg

**6. ALTE INFORMAȚII**

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

Azacitidine Accord 200 mg comprimate filmate  
azacitidină

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

Fiecare comprimat conține azacitidină 200 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

7 comprimate

14 comprimate

7 x 1 comprimat

14 x 1 comprimat

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

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

Nu rupeți, nu zdrobiți, nu dizolvați sau nu mestecați comprimatele.

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

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

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

Eliminați în conformitate cu reglementările locale.

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

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n  
Edifici Est, 6ª Planta  
08039 Barcelona  
Spania

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

blistere Al-Al

EU/1/19/1413/003  
EU/1/19/1413/004  
EU/1/19/1413/005  
EU/1/19/1413/006

blister Al/PVC/PCTFE

EU/1/19/1413/007  
EU/1/19/1413/008  
EU/1/19/1413/009  
EU/1/19/1413/010

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE</b> |
|----------------------------------|

Azacitidine Accord 200 mg

|                                                           |
|-----------------------------------------------------------|
| <b>17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL</b> |
|-----------------------------------------------------------|

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

|                                                               |
|---------------------------------------------------------------|
| <b>18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE</b> |
|---------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**BLISTERE sau AMBALAJ TIP BLISTER PERFORAT PENTRU ELIBERAREA UNEI UNITĂȚI DE DOZARE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Azacitidine Accord 200 mg comprimate filmate  
azacitidină

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Accord

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

Administrare orală.

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

Azacitidine Accord 300 mg comprimate filmate  
azacitidină

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

Fiecare comprimat conține azacitidină 300 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

7 comprimate

14 comprimate

7 x 1 comprimat

14 x 1 comprimat

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

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

Nu rupeți, nu zdrobiți, nu dizolvați sau nu mestecați comprimatele.

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

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

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

Eliminați în conformitate cu reglementările locale.

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

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n  
Edifici Est, 6ª Planta  
08039 Barcelona  
Spania

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

blistere Al-Al

EU/1/19/1413/011  
EU/1/19/1413/012  
EU/1/19/1413/013  
EU/1/19/1413/014

blister Al/PVC/PCTFE

EU/1/19/1413/015  
EU/1/19/1413/016  
EU/1/19/1413/017  
EU/1/19/1413/018

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

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

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE</b> |
|----------------------------------|

Azacitidine Accord 300 mg

|                                                           |
|-----------------------------------------------------------|
| <b>17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL</b> |
|-----------------------------------------------------------|

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

|                                                               |
|---------------------------------------------------------------|
| <b>18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE</b> |
|---------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**BLISTERE sau AMBALAJ TIP BLISTER PERFORAT PENTRU ELIBERAREA UNEI UNITĂȚI DE DOZARE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Azacitidine Accord 300 mg comprimate  
azacitidină

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Accord

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

Administrare orală.

## **B. PROSPECTUL**

## **Prospect: Informații pentru utilizator**

### **Azacitidine Accord 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 Azacitidine Accord și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Azacitidine Accord
3. Cum să utilizați Azacitidine Accord
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Azacitidine Accord
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Azacitidine Accord și pentru ce se utilizează**

##### **Ce este Azacitidine Accord**

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

##### **Pentru ce se utilizează Azacitidine Accord**

Azacitidine Accord 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 Azacitidine Accord**

Azacitidine Accord 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 Azacitidine Accord sau despre motivul pentru care acest medicament v-a fost prescris.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Azacitidine Accord**

##### **Nu utilizați Azacitidine Accord**

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

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

### **Atenționări și precauții**

Înainte să utilizați Azacitidine Accord, 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.

Azacitidine Accord poate provoca o reacție imună gravă numită „sindrom de diferențiere” (vezi pct. 4).

### Analize de sânge

Înainte să începeți tratamentul cu Azacitidine Accord 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**

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

### **Azacitidine Accord 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 Azacitidine Accord poate afecta modul în care acționează unele medicamente. De asemenea, alte medicamente pot afecta modul în care acționează Azacitidine Accord.

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

#### Sarcina

Nu ar trebui să utilizați Azacitidine Accord în timpul sarcinii, deoarece aceasta poate fi dăunătoare fătului. Dacă sunteți femeie și puteți rămâne însărcinată, trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului cu Azacitidine Accord și timp de 6 luni după oprirea tratamentului cu Azacitidine Accord. 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 Azacitidine Accord. 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 Azacitidine Accord. Bărbații trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului cu Azacitidine Accord și pentru o perioadă de 3 luni după oprirea tratamentului cu Azacitidine Accord.

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 Azacitidine Accord

Înainte de a vă administra Azacitidine Accord, 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.
- Azacitidine Accord 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, amețală 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 sângelui 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.

- Vânătați (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), eruptii 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, moleșală (somnolență).

- Sângerare din cauza unui cateter.
- O boală care afectează intestinalele, care poate cauza febră, vărsături și dureri abdominale (diverticulită).
- Lichid în jurul plămânilor (efuziune pleurală).
- Tremur (frisoane).
- Spasme musculare.
- Erupție 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 țesutului care înconjoară inima (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 producția 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 bătăilor 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 (fascită necrozantă).
- Reacție imună gravă (sindrom de diferențiere) care poate provoca febră, tuse, dificultăți în respirație, erupții trecătoare pe piele, scădere a cantității de urină, tensiune arterială scăzută (hipotensiune arterială), umflare a brațelor sau picioarelor și creștere rapidă în greutate.
- Inflamarea vaselor de sânge din piele, care poate provoca erupții cutanate (vasculită cutanată)

**Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate 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 Azacitidine Accord

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 Azacitidine Accord. Ei sunt, de asemenea, responsabili pentru prepararea și eliminarea corectă a oricărei cantități de Azacitidine Accord neutilizate.

Pentru flacoanele sigilate – nu există condiții speciale de păstrare.

*Atunci când se utilizează imediat*

După prepararea suspensiei, aceasta trebuie administrată în decurs de 60 de minute.

*Atunci când se utilizează ulterior*

Dacă suspensia Azacitidine Accord 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 Azacitidine Accord 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 Azacitidine Accord**

- Substanța activă este azacitidină. Un flacon conține azacitidină 100 mg sau 150 mg. După reconstituirea cu 4 ml sau 6 ml apă pentru preparate injectabile, suspensia reconstituită conține azacitidină 25 mg/ml.
- Celălalt component este manitol (E421).

### **Cum arată Azacitidine Accord și conținutul ambalajului**

Azacitidine Accord este o pulbere de culoare albă pentru suspensie injectabilă și este furnizată într-un flacon din sticlă care conține azacitidină 100 mg sau 150 mg. Fiecare ambalaj conține un flacon de Azacitidine Accord.

#### **Mărimi de ambalaj**

1 flacon care conține azacitidină 100 m.

1 flacon care conține azacitidină 150 mg.

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

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center,

Moll de Barcelona, s/n,

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

08039 Barcelona, Spania

### **Fabricantul**

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.

ul. Lutomska 50,

95-200 Pabianice

Polonia

Sau

Laboratori Fundació Dau

C/ C, 12-14 Pol. Ind.

Zona Franca, Barcelona, 08040,

Spania

Sau

Accord Healthcare B.V.,

Winthontlaan 200,

3526 KV Utrecht,

Țările de Jos

Sau

Accord Healthcare Single Member S.A.

64th Km National Road Athens,

Lamia, Schimatari, 32009,

Grecia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica Pharmaceutical S.A.

Tel: +30 210 7488 821

**Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://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

Azacitidine Accord 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

Azacitidine Accord 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.

- 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).
- Se extrage în seringă volumul adecvat de apă pentru preparate injectabile, asigurându-se că se elimină orice bulă de aer prinsă în interiorul seringii.

| Flacon care conține | Volumul de apă pentru preparate injectabile | Concentrația finală |
|---------------------|---------------------------------------------|---------------------|
| 100 mg              | 4 ml                                        | 25 mg/ml            |

|        |      |          |
|--------|------|----------|
| 150 mg | 6 ml | 25 mg/ml |
|--------|------|----------|

3. Se introduce acul seringii cu apă pentru preparate injectabile prin dopul de cauciuc al flaconului cu azacitidină și se injectează lent 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 sau 150 mg/6 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 Azacitidine Accord poate fi preparată imediat înaintea utilizării și administrată într-un interval de 60 de minute. Dacă timpul scurs depășește 60 de 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.

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.

#### 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><br><u>(% din doza inițială</u><br><u>recomandată)</u> | <u>Doza totală pe baza SC</u><br><u>de 1,8 m<sup>2</sup></u> | <u>Număr de flacoane</u><br><u>necesare</u> |                                   | <u>Volumul total de</u><br><u>suspensie reconstituită</u><br><u>necesar pentru</u><br><u>injectarea subcutanată</u> |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                    |                                                              | <u>Flacon de</u><br><u>100 mg</u>           | <u>Flacon de</u><br><u>150 mg</u> |                                                                                                                     |
| 75 mg/m <sup>2</sup> (100 %)                                                       | 135 mg                                                       | 2 flacoane                                  | 1 flacon                          | 5,4 ml                                                                                                              |
| 37,5 mg/m <sup>2</sup> (50 %)                                                      | 67,5 mg                                                      | 1 flacon                                    | 1 flacon                          | 2,7 ml                                                                                                              |
| 25 mg/m <sup>2</sup> (33 %)                                                        | 45 mg                                                        | 1 flacon                                    | 1 flacon                          | 1,8 ml                                                                                                              |

#### Mod de administrare

A nu se filtra suspensia după reconstituire.

Suspensia reconstituită de Azacitidine Accord 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.

#### Eliminare

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

## **Prospect: Informații pentru utilizator**

### **Azacitidine Accord 200 mg comprimate filmate Azacitidine Accord 300 mg comprimate filmate azacitidină**

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați 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.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- 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 Azacitidine Accord și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Azacitidine Accord
3. Cum să luați Azacitidine Accord
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Azacitidine Accord
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Azacitidine Accord și pentru ce se utilizează**

##### **Ce este Azacitidine Accord**

Azacitidine Accord este un medicament anti-cancer care aparține unui grup de medicamente numite „anti-metaboliți”.

Azacitidine Accord conține substanța activă „azacitidină”.

##### **Pentru ce se utilizează Azacitidine Accord**

Azacitidine Accord este utilizat în tratamentul adulților cu leucemie mieloidă acută (LMA). Aceasta este o formă de cancer care afectează măduva osoasă și care poate cauza probleme legate de producerea normală de celule ale sângelui.

Azacitidine Accord este utilizat pentru menținerea controlului asupra bolii (remisiune, și anume momentul când boala este mai puțin severă sau nu este activă).

##### **Cum acționează Azacitidine Accord**

Azacitidine Accord acționează prin inhibarea creșterii celulelor canceroase. Azacitidina, substanța activă din Azacitidine Accord, acționează prin modificarea modului în care celulele activează și dezactivează gene. De asemenea, aceasta reduce și producerea de material genetic nou (ARN și ADN). Se consideră că aceste efecte blochează creșterea celulelor canceroase în leucemie.

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

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați Azacitidine Accord**

##### **Nu luați Azacitidine Accord**

- dacă sunteți alergic la azacitidină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui

medicament (enumerate la pct. 6).

- dacă alăptați.

## **Atenționări și precauții**

### **Analize de sânge**

Înainte să începeți tratamentul cu Azacitidine Accord și în timpul tratamentului cu Azacitidine Accord vi se vor efectua analize de sânge pentru a verifica dacă aveți suficiente celule sanguine și dacă ficatul sau rinichii dumneavoastră funcționează corespunzător. Medicul dumneavoastră va decide cât de des vi se vor efectua analize de sânge.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă manifestați oricare dintre aceste simptome în timpul tratamentului cu Azacitidine Accord:

- vânătăi sau sângerări - acestea se pot datora unui număr scăzut de celule sanguine numite „trombocite”;
- febră - aceasta se poate datora unei infecții, ca urmare a numărului scăzut de globule albe din sânge, care poate pune viața în pericol;
- diaree, vărsături sau greață (senzație de rău).

Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă modifice doza, să întrerupă tratamentul sau să oprească definitiv tratamentul cu Azacitidine Accord. Medicul dumneavoastră vă poate prescrie alte medicamente pentru abordarea terapeutică a acestor simptome.

### **Copii și adolescenți**

Utilizarea Azacitidine Accord nu este recomandată la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

### **Azacitidine Accord împreună cu alte medicamente**

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

### **Sarcina, contracepția și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Bărbații nu trebuie să conceapă un copil în timp ce li se administrează tratament cu Azacitidine Accord.

#### Sarcina

Nu luați Azacitidine Accord în timpul sarcinii, deoarece acesta poate dăuna fătului. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului.

#### Contracepția

Dacă sunteți o femeie care poate rămâne gravidă, trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului cu Azacitidine Accord și până la 6 luni după încetarea tratamentului cu Azacitidine Accord. Bărbații trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului cu Azacitidine Accord și până la 3 luni după încetarea tratamentului cu Azacitidine Accord.

Discutați cu medicul dumneavoastră despre cea mai potrivită metodă contraceptivă pentru dumneavoastră.

#### Alăptarea

Nu alăptați în timp ce luați Azacitidine Accord, deoarece acesta poate dăuna copilului dumneavoastră.

### **Fertilitatea**

Azacitidine Accord poate afecta fertilitatea. Cereți sfatul medicului dumneavoastră înainte de utilizare.

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

Este posibil să vă simțiți obosit, slăbit sau să aveți dificultăți de concentrare. Dacă vi se întâmplă acest lucru sau manifestați orice alte reacții adverse, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

### **Azacitidine Accord conține lactoză.**

Azacitidine Accord conține lactoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

### **Azacitidine Accord conține sodiu.**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

## **3. Cum să luați Azacitidine Accord**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

### **Ce doză să luați**

- Doza recomandată este de 300 mg, administrată pe cale orală, o dată pe zi.
- Medicul dumneavoastră poate reduce doza la 200 mg, administrată pe cale orală, o dată pe zi.

Azacitidine Accord este administrat în cicluri de tratament de 28 zile.

- Puteți lua Azacitidine Accord în fiecare zi pentru primele 14 zile din fiecare ciclu de 28 zile.
- Această perioadă este urmată de o perioadă de 14 zile fără tratament pentru restul ciclului.

Medicul dumneavoastră vă va spune ce doză de Azacitidine Accord să luați. Medicul dumneavoastră poate decide:

- să prelungească perioada de tratament peste 14 zile în fiecare ciclu de tratament
- să vă reducă doza sau să întrerupă temporar tratamentul
- să reducă perioada de tratament la 7 zile.

Luați întotdeauna Azacitidine Accord exact așa cum v-a prescris medicul dumneavoastră.

Medicul dumneavoastră vă va prescrie un medicament care ajută la reducerea grețurilor (senzației de rău) și a vărsăturilor. Luați acest medicament cu 30 minute înaintea fiecărui comprimat de Azacitidine Accord, în timpul primului și celui de-al doilea ciclu de tratament. Medicul dumneavoastră vă va informa dacă este necesar să luați acest medicament pe o perioadă mai îndelungată.

### **Utilizarea acestui medicament**

- Luați Azacitidine Accord o dată pe zi, la aceeași oră în fiecare zi.
- Înghițiți comprimatele întregi cu un pahar plin cu apă.
- Pentru a vă asigura că luați doza corectă, nu rupeți, nu zdrobiți, nu dizolvați și nu mestecați comprimatele.
- Puteți lua acest medicament cu alimente sau între mese.

Dacă apar vărsăturile după ce ați luat un comprimat, nu luați o doză suplimentară în aceeași zi. În schimb, așteptați ziua următoare și luați atunci doza următoare obișnuită. Nu luați două doze în aceeași zi.

Dacă pulberea dintr-un comprimat rupt atinge pielea dumneavoastră, trebuie imediat să spălați bine zona afectată cu apă și săpun. Dacă pulberea intră în contact cu ochii, nasul sau gura dumneavoastră, clătiți bine zona afectată cu apă.

### **Dacă luați mai mult Azacitidine Accord decât trebuie**

Dacă luați mai multe comprimate decât trebuie, adresați-vă medicului dumneavoastră sau mergeți

imediat la spital. Dacă este posibil, luați ambalajul medicamentului și prospectul acestuia cu dumneavoastră.

#### **Dacă uitați să luați Azacitidine Accord**

Dacă uitați să luați Azacitidine Accord la ora obișnuită, luați doza obișnuită cât mai curând posibil în aceeași zi și luați doza următoare la ora obișnuită în ziua următoare. Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat sau vărsat.

#### **Dacă încetați să luați Azacitidine Accord**

Nu încetați să luați Azacitidine Accord decât la indicația medicului dumneavoastră.

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

### **4. Reacții adverse posibile**

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

#### **Reacții adverse grave**

**Spuneți imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale** dacă manifestați oricare dintre aceste simptome în timpul tratamentului cu Azacitidine Accord:

- vânătași sau sângerări - acestea se pot datora unui număr scăzut de celule sanguine numite „trombocite”;
- febră - aceasta se poate datora unei infecții, ca urmare a numărului scăzut de globule albe din sânge, care poate pune viața în pericol;
- diaree, vărsături sau greață (senzație de rău).

#### **Alte reacții adverse includ:**

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

- constipație
- durere de burtă
- infecții la nivelul nasului, sinusurilor și gâtului
- infecții pulmonare
- stări de oboseală sau slăbiciune
- pierderea poftei de mâncare
- dureri care afectează diferite părți ale corpului - acestea pot varia de la dureri acute la durere surdă
- rigiditate articulară
- dureri de spate.

##### **Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)**

- gripă
- infecții ale tractului urinar
- rinită alergică
- anxietate
- scădere în greutate

#### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate 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 Azacitidine Accord**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

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

### **Ce conține Azacitidine Accord**

- Substanța activă este azacitidină. Fiecare comprimat filmat conține azacitidină fie 200 mg sau 300 mg.
- Celelalte componente sunt manitol, celuloză microcristalină silicifiată, croscarmeloză sodică și stearat de magneziu.
- Învelișul comprimatului de 200 mg: hipromeloză (E464), lactoză monohidrat, polietilenglicol (E1521), triacetină (E1518), dioxid de titan (E171), oxid roșu de fier (E172). Vezi pct. 2 „Azacitidine Accord conține sodiu”.
- Învelișul comprimatului de 300 mg: hipromeloză (E464), lactoză monohidrat, polietilenglicol (E1521), triacetină (E1518), dioxid de titan (E171), oxid roșu de fier (E172), oxid galben de fier (E172), oxid negru de fier (E172). Vezi pct. 2 „Azacitidine Accord conține sodiu”.

### **Cum arată Azacitidine Accord și conținutul ambalajului**

Comprimatele filmate de Azacitidine Accord 200 mg sunt comprimate filmate ovale, de culoare roz, de aproximativ 17 x 7,6 mm inscripționate cu „MA1” pe una dintre fețe și simple pe cealaltă față.

Comprimatele filmate de Azacitidine Accord 300 mg sunt comprimate filmate ovale, de culoare maro, de aproximativ 19 x 9 mm, inscripționate cu „MA2” pe una dintre fețe și simple pe cealaltă față.

Comprimatele filmate de Azacitidine Accord 200 mg și 300 mg sunt disponibile în cutie de carton conținând 7 și 14 comprimate filmate în blistere din Al/Al sau blister din Al/PVC/PCTFE cu folie de aluminiu perforabilă prin apăsare și în cutie de carton conținând 7 x 1 și 14 x 1 comprimate filmate în blistere perforate pentru eliberarea unei unități de dozare.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

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

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n  
Edifici Est, 6ª Planta  
08039 Barcelona  
Spania

**Fabricantul**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Lutomierska 50  
Pabianice, 95-200  
Polonia

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
Utrecht, 3526 KV  
Țările de Jos

Accord Healthcare Single Member S.A.  
64<sup>th</sup> Km National Road Athens,  
Lamia, 32009,  
Grecia

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informații**

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