

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Azacitidine betapharm 25 mg/ml, proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka z proszkiem zawiera 100 mg azacytydyny.

Po przygotowaniu, każdy ml zawiesiny zawiera 25 mg azacytydyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań.

Biały lub białawy liofilizowany proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Azacitidine betapharm jest wskazany do leczenia pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT), z:

- zespołami mielodysplastycznymi (ang. *myelodysplastic syndromes*, MDS) o pośrednim-2 i wysokim ryzyku, zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (ang. *International Prognostic Scoring System*, IPSS)
- przewlekłą białaczką mielomonocytową (ang. *chronic myelomonocytic leukaemia*, CMML) z od 10-29% blastów w szpiku, bez choroby mieloproliferacyjnej,
- ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML) z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO),
- AML z > 30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Azacitidine betapharm powinno zostać rozpoczęte, a następnie kontrolowane, przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu chemioterapeutyków. Pacjentom należy podać premedykację w postaci leków przeciwwymiotnych, w celu zapobieżenia nudnościom i wymiotom.

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa dla pierwszego cyklu leczenia dla wszystkich pacjentów, bez względu na początkowe hematologiczne wartości laboratoryjne, to 75 mg/m² powierzchni ciała, podawane jako wstrzyknięcie podskórne, codziennie przez 7 dni, po czym następuje okres odpoczynku trwający 21 dni (28-dniowy cykl leczenia).

Zalecane jest leczenie pacjentów przez co najmniej 6 cykli. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak pacjent odnosi z niego korzyści, lub do progresji choroby.

Należy obserwować pacjentów w kierunku odpowiedzi/toksyczności hematologicznej oraz nefrotoksyczności (patrz punkt 4.4); może być konieczne opóźnienie rozpoczęcia następnego cyklu lub zmniejszenie dawki w sposób opisany poniżej.

Testy laboratoryjne

Przed rozpoczęciem leczenia i przed każdym cyklem leczenia należy wykonać próby czynnościowe wątroby, oznaczyć stężenie kreatyniny oraz dwuwęglanów w surowicy. Pełną morfologię krwi należy wykonywać przed rozpoczęciem leczenia oraz tak często, jak to jest konieczne, aby obserwować odpowiedź i toksyczność, lecz nie rzadziej niż przed każdym cyklem leczenia.

Dostosowanie dawki z powodu toksyczności hematologicznej

Toksyczność hematologiczna jest zdefiniowana jako najniższa wartość (nadir) osiągnięta w danym cyklu, jeśli liczba płytek $\leq 50,0 \times 10^9/l$ i (lub) liczba bezwzględna neutrofilii (ang. *Absolute Neutrophil Count*, ANC) $\leq 1 \times 10^9/l$.

Regeneracja jest zdefiniowana jako zwiększenie linii komórkowej (-ych), dla których zaobserwowano toksyczność hematologiczną, przynajmniej o połowę bezwzględnej różnicy między nadirem a liczbą początkową plus wartości nadiru (tzn. liczba krwinek w momencie regeneracji \geq wartość nadiru + $(0,5 \times [$ liczba początkowa – wartość nadiru])).

Pacjenci bez obniżonej początkowej liczby krwinek (tzn. liczba krwinek białych (ang. white blood cells, WBC) $\geq 3,0 \times 10^9/l$ i ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ oraz płytki $\geq 75,0 \times 10^9/l$) przed pierwszym leczeniem

W przypadku zaobserwowania toksyczności hematologicznej po leczeniu produktem Azacitidine betapharm, należy opóźnić następny cykl leczenia do osiągnięcia regeneracji liczby płytek i ANC. Jeśli regeneracja nastąpiła w ciągu 14 dni, dostosowanie dawki nie jest konieczne. Jednak, jeśli regeneracja nie nastąpiła w ciągu 14 dni, należy obniżyć dawkę zgodnie z poniższą tabelą. Po zmodyfikowaniu dawki, czas trwania cyklu powinien wynosić ponownie 28 dni.

Wartość nadiru w cyklu		Dawka w następnym cyklu, jeśli regeneracja* nie jest osiągnięta w ciągu 14 dni (%)
ANC ($\times 10^9/l$)	Płytki ($\times 10^9/l$)	
$\leq 1,0$	$\leq 50,0$	50%
$> 1,0$	$> 50,0$	100%

*Regeneracja = wartości \geq wartość nadiru + $(0,5 \times [$ liczba początkowa – wartość nadiru])

Pacjenci z obniżoną początkową liczbą krwinek (tzn. WBC $< 3,0 \times 10^9/l$ lub ANC $< 1,5 \times 10^9/l$ lub płytki $< 75,0 \times 10^9/l$) przed pierwszym leczeniem

Po leczeniu produktem Azacitidine betapharm, jeśli zmniejszenie WBC lub ANC, lub płytek, w porównaniu z wartościami przed leczeniem, wynosi ≤ 50 %, lub więcej niż 50 %, ale z poprawą w różnicowaniu którejkolwiek z linii komórkowych, nie należy opóźniać następnego cyklu ani dostosowywać dawki.

Jeśli zmniejszenie WBC lub ANC, lub płytek, w porównaniu z wartościami przed leczeniem, wynosi więcej niż 50 %, bez poprawy w różnicowaniu linii komórkowych, należy opóźnić następny cykl leczenia produktem Azacitidine betapharm do osiągnięcia regeneracji liczby płytek i ANC. Jeśli regeneracja nastąpiła w ciągu 14 dni, dostosowanie dawki nie jest konieczne. Jednak, jeśli regeneracja nie nastąpiła w ciągu 14 dni, należy oznaczyć komórkowość szpiku kostnego. Jeśli komórkowość szpiku kostnego wynosi > 50 %, nie należy dostosowywać dawki. Jeśli komórkowość szpiku kostnego wynosi ≤ 50 %, należy opóźnić leczenie i obniżyć dawkę zgodnie z poniższą tabelą:

Komórkowość szpiku kostnego	Dawka w następnym cyklu, jeśli regeneracja nie jest osiągnięta w ciągu 14 dni (%)	
	Regeneracja* ≤ 21 dni	Regeneracja* > 21 dni
15-50%	100%	50%
$< 15\%$	100%	33%

*Regeneracja = liczby \geq wartość nadiru + $(0,5 \times [$ liczba początkowa – wartość nadiru])

Po modyfikacji dawki czas trwania następnego cyklu powinien wynosić ponownie 28 dni.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

W przypadku pacjentów w podeszłym wieku nie zaleca się szczególnego dostosowywania dawki. Ponieważ w przypadku pacjentów w podeszłym wieku jest bardziej prawdopodobne występowanie zmniejszonej czynności nerek, u tych pacjentów użyteczne może być kontrolowanie czynności nerek.

Pacjenci z niewydolnością nerek

Azacitydyna może być podawana pacjentom z niewydolnością nerek bez dostosowywania dawki początkowej (patrz punkt 5.2). W przypadku wystąpienia niewyjaśnionego zmniejszenia się stężenia dwuwęglanów w surowicy do poziomu poniżej 20 mmol/l, należy obniżyć dawkę o 50% w następnym cyklu. W przypadku wystąpienia niewyjaśnionego wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy lub azotu mocznikowego we krwi [ang. *Blood Urea Nitrogen*, BUN] do poziomu ≥ 2 -krotności wartości początkowych i powyżej górnej granicy normy, należy opóźnić następny cykl, do czasu, gdy wartości osiągną z powrotem poziom prawidłowy lub początkowy, oraz obniżyć dawkę o 50% w następnym cyklu leczenia (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Nie przeprowadzono formalnych badań z udziałem pacjentów z niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.4). Pacjentów z ciężką niewydolnością narządową wątroby należy uważnie obserwować pod kątem wystąpienia zdarzeń niepożądanych. W przypadku pacjentów z niewydolnością wątroby, nie zaleca się szczególnej modyfikacji dawki początkowej przed rozpoczęciem leczenia; późniejsze modyfikacje dawek powinny być oparte na hematologicznych wartościach laboratoryjnych. Produkt Azacitidine betapharm jest przeciwwskazany dla pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Azacitidine betapharm u dzieci w wieku od 0 do 17 lat. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Przygotowany produkt Azacitidine betapharm należy wstrzykiwać podskórnie w ramię, udo lub brzuch. Należy zmieniać miejsca wstrzyknięcia. Nowe wstrzyknięcia należy podawać przynajmniej 2,5 cm od poprzedniego miejsca i nigdy nie wstrzykiwać w miejsca drażliwe, zasiniaczone, zaczerwienione lub stwardniałe.

Po sporządzeniu, zawiesina nie powinna być filtrowana. Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Zaawansowane nowotwory złośliwe wątroby (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Toksyczność hematologiczna

Leczenie azacitydyną jest związane z występowaniem niedokrwistości, neutropenii i trombocytopenii, szczególnie w czasie pierwszych 2 cykli (patrz punkt 4.8). Należy wykonywać pełną morfologię krwi tak często, jak to jest konieczne, aby obserwować odpowiedź i toksyczność, jednak co najmniej przed każdym cyklem leczenia. Po podaniu zalecanej dawki dla pierwszego cyklu, należy obniżyć dawkę dla następnych cykli lub opóźnić jej podanie w oparciu o wartości nadiru i odpowiedź hematologiczną

(patrz punkt 4.2). Należy poinstruować pacjenta, by niezwłocznie zgłaszał epizody gorączkowe. Pacjenci i lekarze powinni być również poinstruowani, by zwracali uwagę na objawy przedmiotowe i podmiotowe krwawienia.

Niewydolność wątroby

Nie przeprowadzono formalnych badań z udziałem pacjentów z niewydolnością wątroby. U pacjentów z rozległym obciążeniem nowotworem z powodu choroby przerzutowej, zgłaszano występowanie postępującej śpiączki wątrobowej i śmierci podczas leczenia azacytydyną, w szczególności u pacjentów z początkowym stężeniem albuminy w surowicy < 30 g/l. Azacytydyna jest przeciwwskazana dla pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi wątroby (patrz punkt 4.3).

Niewydolność nerek

Zaburzenia czynności nerek, począwszy od podwyższonego stężenia kreatyniny w surowicy aż po niewydolność nerek i śmierć, były zgłaszane u pacjentów leczonych dożylnie azacytydyną w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami. Dodatkowo, u 5 pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową (ang. *Chronic Myelogenous Leukaemia*, CML), leczonych azacytydyną i etopozydem, rozwinęła się kwasica kanalikowo-nerkowa, zdefiniowana jako obniżenie stężenia dwuwęglanów w surowicy do < 20 mmol/l, któremu towarzyszyły mocz zasadowy i hipokaliemia (stężenie potasu w surowicy < 3 mmol/l). W przypadku wystąpienia niewyjaśnionego obniżenia stężenia dwuwęglanów w surowicy (< 20 mmol/l) lub wzrostów stężenia kreatyniny w surowicy lub BUN, należy zmniejszyć dawkę lub opóźnić podanie leku (patrz punkt 4.2).

Należy poinstruować pacjentów, aby natychmiast zgłaszali pracownikom służby zdrowia wystąpienie skąpomoczu i bezmoczu.

Chociaż nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w częstości występowania działań niepożądanych między pacjentami z prawidłową czynnością nerek a pacjentami z niewydolnością nerek, należy ściśle obserwować pacjentów z niewydolnością nerek w celu wykrycia toksyczności, ponieważ azacytydyna i(lub) jej metabolity są wydalane głównie przez nerki (patrz punkt 4.2).

Testy laboratoryjne

Przed rozpoczęciem leczenia i przed każdym cyklem leczenia należy wykonać próby czynnościowe wątroby, oznaczyć stężenie kreatyniny oraz dwuwęglanów w surowicy. Pełną morfologię krwi należy wykonywać przed rozpoczęciem leczenia oraz tak często, jak to jest konieczne, aby obserwować odpowiedź i toksyczność, lecz nie rzadziej niż przed każdym cyklem leczenia, patrz punkt 4.8.

Choroby serca i płuc

Pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca, klinicznie niestabilną chorobą serca lub chorobą płuc w wywiadzie, byli wykluczeni z głównych badań rejestracyjnych (AZA PH GL 2003 CL 001 oraz AZA-AML-001), i z tego powodu nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu azacytydyny u tych pacjentów. Najnowsze dane z badań klinicznych u pacjentów z chorobami serca i płuc w wywiadzie wykazały istotne zwiększenie częstości zdarzeń dotyczących serca związanych ze stosowaniem azacytydyny (patrz punkt 4.8). Dlatego zaleca się zachowanie ostrożności przy przepisywaniu azacytydyny tym pacjentom. Przed oraz w trakcie leczenia należy rozważyć przeprowadzenie oceny wydolności krążeniowo-oddechowej.

Martwicze zapalenie powięzi

U pacjentów leczonych produktem azacytydyną zgłaszano przypadki martwiczego zapalenia powięzi, w tym przypadki zakończone zgonem. W pacjentów, u których wystąpi martwicze zapalenie powięzi należy przerwać podawanie produktu azacytydyny oraz bezzwłocznie wdrożyć właściwe leczenie.

Zespół rozpadu guza

Ryzyko zespołu rozpadu guza dotyczy pacjentów z dużym rozmiarem guza przed zastosowaniem leczenia. Tacy pacjenci powinni być starannie monitorowani i należy podjąć u nich odpowiednie środki ostrożności.

Zespół różnicowania

U pacjentów otrzymujących azacytydyny do wstrzykiwań zgłaszano przypadki zespołu różnicowania (znanego także jako zespół kwasu retinowego). Zespół różnicowania może skutkować zgonem, a objawy kliniczne mogą obejmować niewydolność oddechową, nacieki w płucach, gorączkę, wysypkę, obrzęk płuc, obrzęk obwodowy, szybki przyrost masy ciała, wysięk do opłucnej, wysięk do osierdzia, niedociśnienie i zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.8). Należy rozważyć leczenie dużymi dawkami dożylnych kortykosteroidów i monitorowanie parametrów hemodynamicznych w razie pierwszego wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych, wskazujących na zespół różnicowania. Należy rozważyć czasowe przerwanie stosowania produktu azacytydyny do wstrzykiwań do czasu ustąpienia objawów i w razie ponownego ich wystąpienia należy zachować ostrożność.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W oparciu o dane z badań *in vitro*, nie wydaje się, by w metabolizmie azacytydyny uczestniczyły izoenzymy cytochromu P450 (CYP), UDP-glukuronozylotransferazy (UGT), sulfotransferazy (SULT) ani transferazy glutationowe (GST). Z tego powodu uznaje się, że interakcje *in vivo* związane z tymi enzymami metabolizującymi są mało prawdopodobne.

Klinicznie istotne działania hamujące lub indukujące azacytydyny na enzymy cytochromu P450 są mało prawdopodobne (patrz punkt 5.2).

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych azacytydyny dotyczących interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym i mężczyźni muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i do 3 miesięcy po okresie leczenia.

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania azacytydyny u kobiet w ciąży. Badania na myszach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. W oparciu o wyniki z badań na zwierzętach i mechanizm działania azacytydyny, nie zaleca się stosowania jej w okresie ciąży, szczególnie w pierwszym trymestrze, chyba że jest to wyraźnie konieczne. W każdym indywidualnym przypadku należy rozważyć stosunek korzyści z leczenia do możliwego zagrożenia dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy azacytydyna lub jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Ze względu na potencjalne ciężkie działania niepożądane u karmionego dziecka, karmienie piersią, jest przeciwwskazane podczas leczenia azacytydyną.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu azacytydyny na płodność u ludzi. U zwierząt udokumentowano działania niepożądane azacytydyny na męską płodność (patrz punkt 5.3). Należy poinstruować mężczyzn, aby podczas leczenia nie spłodzili dziecka oraz by stosowali skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i do 3 miesięcy po okresie leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia należy doradzić pacjentom płci męskiej, aby zasięgnęli porady na temat przechowywania nasienia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Azacytydyna wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas stosowania produktu azacytydyny zgłaszano przypadki zmęczenia. Z tego powodu zaleca się ostrożność podczas prowadzenia pojazdu lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dorośli pacjenci z MDS, CMML oraz AML (20-30% blastów w szpiku)

Działania niepożądane uważane za możliwe lub prawdopodobnie związane z podawaniem produktu Azacitidine betapharm wystąpiły u 97% pacjentów.

Najczęściej występujące ciężkie działania niepożądane, zaobserwowane w kluczowym badaniu (AZA PH GL 2003 CL 001) obejmują neutropenię z gorączką (8,0%) oraz niedokrwistość (2,3%), działanie te zgłaszano również w badaniach wspomagających (CALGB 9221 oraz CALGB 8921). Inne ciężkie działania niepożądane w tych 3 badaniach obejmowały zakażenia, takie jak posocznica neutropeniczna (0,8%) i zapalenie płuc (2,5%) (w niektórych przypadkach prowadzące do śmierci), trombocytopenię (3,5%), reakcje nadwrażliwości (0,25%) i zdarzenia krwotoczne (np. krwotok mózgowy [0,5%], krwotok żołądkowo-jelitowy [0,8%] oraz krwotok śródczaszkowy [0,5%]).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w czasie leczenia azacytydyną były reakcje hematologiczne (71,4%), w tym trombocytopenia, neutropenia i leukopenia (zazwyczaj stopnia 3.-4.), zdarzenia żołądkowo-jelitowe (60,6%), w tym nudności, wymioty (zazwyczaj stopnia 1.-2.) lub odczyn w miejscu podania (77,1%, zazwyczaj stopnia 1.-2.).

Dorośli pacjenci w wieku 65 lat lub powyżej z AML z > 30% blastów w szpiku

Najczęściej występujące ciężkie działania niepożądane ($\geq 10\%$), zaobserwowane w badaniu AZA-AML-001 w grupie azacytydyny obejmują gorączkę neutropeniczną (25,0%), zapalenie płuc (20,3%) oraz gorączkę (10,6%). Inne, rzadziej występujące, ciężkie działania niepożądane w grupie azacytydyny obejmowały posocnicę (5,1%), niedokrwistość (4,2%), posocnicę neutropeniczną (3,0%), zakażenie dróg moczowych (3,0%), trombocytopenię (2,5%), neutropenię (2,1%), zapalenie tkanki łącznej (2,1%), zawroty głowy (2,1%) oraz duszność (2,1%).

Najczęściej zgłaszanymi ($\geq 30\%$) działaniami niepożądanymi w czasie leczenia azacytydyną były zdarzenia żołądkowo-jelitowe, w tym zaparcia (41,9%), nudności (39,8%) oraz biegunka (36,9%; zazwyczaj stopnia 1.-2.), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, w tym gorączka (37,7%, zazwyczaj stopnia 1.-2.), oraz zdarzenia hematologiczne, w tym gorączka neutropeniczna (32,2%) oraz neutropenia (30,1%; zazwyczaj stopnia 3.-4.).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 1 poniżej przedstawia działania niepożądane związane z leczeniem azacytydyną, zaobserwowane w głównych badaniach klinicznych dotyczących MDS i AML oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Częstość występowania jest określona jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Działania niepożądane przedstawiono w poniższej tabeli zgodnie z największą częstością występowania obserwowaną w którymkolwiek spośród głównych badań klinicznych.

Tabela 1: Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z MDS lub AML leczonych azacytydyną (w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu)

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznan a
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zapalenie płuc* (w tym bakteryjne, wirusowe i grzybicze), zapalenie nosogardzieli	posocznica* (w tym bakteryjna, wirusowa i grzybicza), posocznica neutropeniczna*, zakażenie dróg oddechowych (w tym górnych dróg oddechowych i oskrzeli), zakażenie dróg moczowych, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie uchyłków, grzybica jamy ustnej, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie śluzówki nosa, opryszczka pospolita, zakażenie skóry			martwicze zapalenie powięzi*
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)					zespół różnicowania ^{*, a}
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	gorączka neutropeniczna*, neutropenia, leukopenia, trombocytopenia, niedokrwistość	pancytopenia*, niewydolność szpiku kostnego			
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcje nadwrażliwości		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	anoreksja, zmniejszone łaknienie, hipokaliemia	odwodnienie		zespół rozpadu guza	
Zaburzenia psychiczne	bezsenna	stan splątania, lęk			
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, ból głowy	krwotok śródczaszkowy*, omdlenie, senność, letarg			
Zaburzenia oka		krwotok oczny, krwotok spojówkowy			
Zaburzenia serca		wysiłek osierdziowy	zapalenie osierdzia		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznaną
Zaburzenia naczyniowe		niedociśnienie tętnicze*, nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne, krwiaki			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność, krwawienie z nosa	wysięk opłucnowy, duszność wysiłkowa, ból gardła i krtani		choroba śródmiąższowa płuc	
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, wymioty, zaparcia, nudności, ból brzucha (w tym dyskomfort brzucha i nadbrzusza)	krwotok żołądkowo-jelitowy* (w tym krwotok z jamy ustnej), krwotok hemoroidalny, zapalenie jamy ustnej, krwawienie dziąseł, dyspepsja			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			niewydolność wątroby*, postępująca śpiączka wątrobowa		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wybroczyny punktowe, świąd (w tym uogólniony), wysypka, podskórne wylewy krwawe	plamica, łysienie, pokrzywka, rumień, wybroczyny plamkowe	ostra gorączkowa dermatoza neutrofilowa, ropne zgorzelinowe zapalenie skóry (łac. <i>pyoderma gangrenosum</i>)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe (w tym pleców, kości i ból w kończynie)	skurcze mięśni, bóle mięśniowe			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		niewydolność nerek*, krwimocz, podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy	nerkowa kwasica kanalikowa		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznan a
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka*, zmęczenie, osłabienie, bóle klatki piersiowej, rumień w miejscu podania, ból w miejscu podania, odczyn w miejscu podania (nieokreślony)	siniaki, krwiaki, stwardnienie, wysypka, świąd, stan zapalny, odbarwienie, guzki i krwotok (w miejscu wstrzyknięcia). złe samopoczucie, dreszcze, krwawienie w miejscu wkłucia cewnika		martwica miejsca wstrzyknięcia (w miejscu wstrzyknięcia)	
Badania diagnostyczne	zmniejszenie masy ciała				

*= zgłaszano rzadko przypadki śmiertelne

^a= patrz punkt 4.4

Opis wybranych działań niepożądanych

Hematologiczne działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane ($\geq 10\%$) hematologiczne działania niepożądane związane z leczeniem azacytydyną obejmują niedokrwistość, trombocytopenię, neutropenię, gorączkę neutropeniczną i leukopenię, które były zazwyczaj stopnia 3. lub 4. Ryzyko wystąpienia tych zdarzeń jest większe podczas pierwszych 2 cykli, po czym u pacjentów z przywróconą czynnością układu krwiotwórczego występują one z mniejszą częstością. W przypadku większości hematologicznych działań niepożądanych, zastosowano rutynowe kontrole pełnej morfologii krwi i opóźnienie podawania azacytydyny w następnym cyklu, profilaktyczne podanie antybiotyków i(lub) w miarę potrzeb wspomaganie czynnikami wzrostu (np. G-CSF) w neutropenii, oraz przetoczenia krwi w niedokrwistości lub trombocytopenii.

Zakażenia

Mielosupresja może prowadzić do neutropenii i zwiększonego ryzyka wystąpienia zakażeń. U pacjentów otrzymujących azacytydynę były zgłaszane ciężkie działania niepożądane, takie jak posocznica, w tym posocznica neutropeniczna i zapalenie płuc, w niektórych przypadkach ze skutkiem śmiertelnym. Zakażenia można leczyć stosując leki przeciwzakaźne oraz wspomaganie czynnikami wzrostu (np. G-CSF) w przypadku neutropenii.

Krwawienia

U pacjentów otrzymujących azacytydynę może wystąpić krwawienie. Zgłaszano ciężkie działania niepożądane, takie jak krwotok żołądkowo-jelitowy i krwotok śródczaszkowy. Pacjentów należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych krwawienia, w szczególności pacjentów z istniejącą uprzednio bądź związaną z leczeniem trombocytopenią.

Nadwrażliwość

U pacjentów otrzymujących azacytydynę zgłaszano ciężkie reakcje nadwrażliwości. W przypadku reakcji rzekomoanafilaktycznych leczenie azacytydyną należy niezwłocznie przerwać i rozpocząć odpowiednie leczenie objawowe.

Działania niepożądane dotyczące skóry i tkanki podskórnej

Większość działań niepożądanych dotyczących skóry i tkanki podskórnej była związana z miejscem podania. W badaniach głównych żadne z tych działań niepożądanych nie prowadziło do przerwania podawania azacytydyny, ani do obniżenia dawki azacytydyny. Większość działań niepożądanych wystąpiła podczas pierwszych 2 cykli leczenia i zwykle zmniejszała się w następnych cyklach. Działania niepożądane dotyczące tkanki podskórnej, takie jak wysypka/stan zapalny/świąd w miejscu podania, wysypka, rumień i uszkodzenie skóry, mogą wymagać równoczesnego zastosowania produktów leczniczych, takich jak leki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy i niesteroidowe

przeciwwzapalne produkty lecznicze (NLPZ). Tego typu reakcje skórne należy odróżniać od zakażeń tkanek miękkich, występujących niekiedy w miejscu wkłucia. Po wprowadzeniu azacytydyny do obrotu zgłaszano występowanie zakażeń tkanek miękkich, w tym zapalenia tkanki łącznej i martwiczego zapalenia powięzi, w rzadkich przypadkach wiodącego do zgonu. Leczenie zakaźnych działań niepożądanych, patrz punkt 4.8 Zakażenia.

Działania niepożądane żołądkowo-jelitowe

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane dotyczące żołądka i jelit, związane z leczeniem azacytydyną, obejmowały zaparcia, biegunkę, nudności i wymioty. Te działania niepożądane leczono objawowo lekami przeciwwymiotnymi na nudności i wymioty, lekami przeciwbiegunkowymi na biegunkę oraz lekami przeczyszczającymi i(lub) środkami zmiękczającymi stolec na zaparcia.

Działania niepożądane dotyczące nerek

Zaburzenia czynności nerek, począwszy od podwyższonego stężenia kreatyniny w surowicy oraz krwimoczu, aż po nerkową kwasicę kanalikową, niewydolność nerek i śmierć, były zgłaszane u pacjentów leczonych azacytydyną (patrz punkt 4.4).

Działania niepożądane dotyczące wątroby

U pacjentów z rozległym obciążeniem nowotworem z powodu choroby przerzutowej, zgłaszano występowanie niewydolności wątroby, postępującej śpiączki wątrobowej i przypadki śmierci podczas leczenia azacytydyną (patrz punkt 4.4).

Zdarzenia dotyczące serca

Dane z badania klinicznego, do którego możliwe było włączenie pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego lub chorobą płuc, wykazały zwiększenie częstości zdarzeń dotyczących serca u pacjentów z noworozpoznaną ostrą białaczką szpikową (AML) leczonych azacytydyną (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania azacytydyny u pacjentów w wieku ≥ 85 lat są ograniczone (w badaniu AZA-AML-001 leczono 14 [5,9%] pacjentów w wieku ≥ 85 lat).

Dzieci i młodzież

W badaniu AZA-JMML-001 produktem Azacitidine betapharm leczono 28 pacjentów pediatrycznych (w wieku od jednego miesiąca do mniej niż 18 lat) z MDS (n = 10) albo młodzieńczą białaczką mielomonocytową (ang. juvenile myelomonocytic leukaemia, JMML; n = 18; patrz punkt 5.1).

U wszystkich 28 pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, a u 17 (60,7%) wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie związane z leczeniem. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi w ogólnej populacji dzieci i młodzieży były gorączka, zdarzenia hematologiczne, w tym niedokrwistość, trombocytopenia i gorączka neutropeniczna, a także zdarzenia dotyczące przewodu pokarmowego, w tym zaparcia i wymioty.

U 3 (trzech) uczestników wystąpiło zdarzenie zaobserwowane w czasie leczenia, prowadzące do przerwania przyjmowania leku (gorączka, progresja choroby i ból brzucha).

W badaniu AZA-AML-004 siedmiu pacjentów pediatrycznych (w wieku od dwóch do 12 lat) otrzymało produkt Azacitidine betapharm w celu leczenia nawrotu molekularnego AML po pierwszej remisji całkowitej (complete remission, CR1; patrz punkt 5.1).

U wszystkich siedmiu pacjentów wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane związane z leczeniem. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były neutropenia, nudności, leukopenia, trombocytopenia, biegunka i zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT). U dwóch pacjentów wystąpiło zdarzenie związane z leczeniem prowadzące do przerwania przyjmowania dawek (gorączka neutropeniczna, neutropenia).

Wśród ograniczonej liczby pacjentów pediatrycznych leczonych produktem Azacitidine betapharm w

trakcie badania klinicznego nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Ogólny profil bezpieczeństwa był zgodny z profilem bezpieczeństwa w populacji osób dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W czasie badań klinicznych zgłoszono jeden przypadek przedawkowania azacytydyny. U pacjenta wystąpiła biegunka, nudności i wymioty po otrzymaniu pojedynczej dawki dożylniej około 290 mg/m², co stanowi prawie 4-krotność zalecanej dawki początkowej.

W przypadku przedawkowania, pacjenta należy obserwować wykonując odpowiednie badania krwi, oraz w razie potrzeby podać mu leczenie wspomagające. Nie jest znane antidotum na przedawkowanie azacytydyny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Lek przeciwnowotworowy, analogi pirymidyn; kod ATC: L01BC07

Mechanizm działania

Uważa się, że azacytydyna działa przeciwnowotworowo poprzez wielorakie mechanizmy, w tym cytotoksyczność wobec nieprawidłowych komórek krwiotwórczych w szpiku kostnym i hipometylację DNA. Działania cytotoksyczne azacytydyny mogą wynikać z wielorakich mechanizmów, w tym zahamowania syntezy DNA, RNA i białek, włączania jej do RNA i DNA oraz aktywacji szlaków odpowiedzi na uszkodzenie DNA. Komórki nieproliferujące są względnie niewrażliwe na azacytydynę. Włączenie azacytydyny do DNA powoduje dezaktywację metylotransferaz DNA, co prowadzi do hipometylacji DNA. Hipometylacja DNA nieprawidłowo metylowanych genów zaangażowanych w normalną regulację cyklu komórkowego, różnicowanie i szlaki śmierci komórkowej, może prowadzić do ponownej ekspresji genów oraz przywrócenia komórkom nowotworowym zdolności do supresji nowotworu. Względne znaczenie hipometylacji DNA dla wyników klinicznych, w porównaniu z cytotoksycznością lub innymi aktywnościami azacytydyny, nie zostało ustalone.

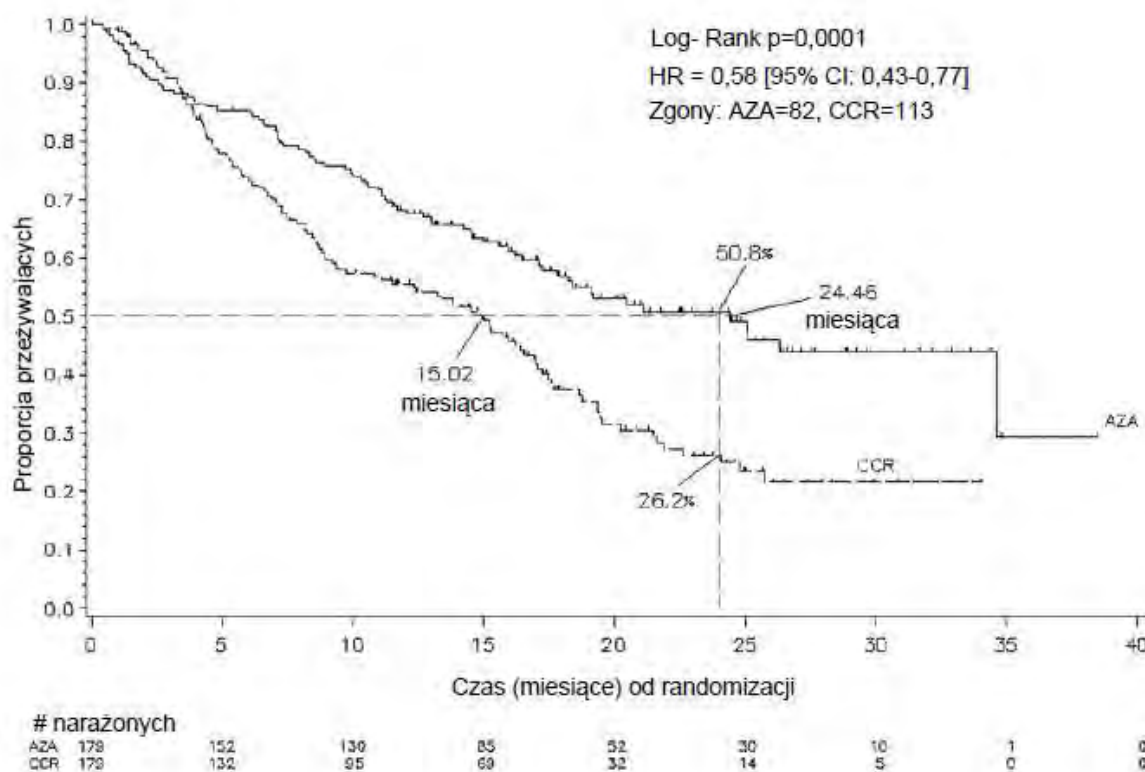
Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dorośli pacjenci (MDS, CMML oraz AML [20-30% blastów w szpiku])

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu azacytydyny były badane w międzynarodowym, wielośrodkowym, kontrolowanym, prowadzonym metodą otwartej próby, randomizowanym badaniu porównawczym fazy 3. w grupach równoległych (AZA PH GL 2003 CL 001) z udziałem dorosłych pacjentów z: MDS o pośrednim-2 i wysokim ryzyku zgodnie z Międzynarodowym Punktowym Systemem Rokowniczym (IPSS), niedokrwistością oporną na leczenie z nadmiarem blastów (ang. *refractory anaemia with excess blasts*, RAEB), niedokrwistością oporną na leczenie z nadmiarem blastów w okresie transformacji (ang. *refractory anaemia with excess blasts in transformation*, RAEB-T) oraz zmodyfikowaną przewlekłą białaczką mielomonocytową (ang. *modified chronic myelomonocytic leukaemia*, mCMML) zgodnie z systemem klasyfikacji French American British (FAB). Pacjenci z RAEB-T (21-30% blastów) są obecnie uznawani według aktualnej klasyfikacji WHO za pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML). Azacytydynę i najlepsze leczenie objawowe (ang. *best supportive care*, BSC) (n = 179) porównywano z tradycyjnymi metodami leczenia (ang.

conventional care regimens, CCR). CCR składało się z samego BSC (n = 105), cytarabiny w małych dawkach i BSC (n = 49), lub standardowej chemioterapii indukcyjnej i BSC (n = 25). Przed randomizacją pacjenci byli wstępnie przydzielani przez lekarza prowadzącego do jednej z 3 metod CCR. Pacjenci, którzy nie zostali przydzieleni losowo do grupy otrzymującej produkt azacytydynę, otrzymywali leczenie wstępnie wybrane przez lekarza prowadzącego. Jednym z kryteriów włączenia było wymaganie, by stan pacjentów wg. *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) był w zakresie 0-2. Pacjenci z wtórnym MDS byli wykluczeni z badania. Pierwszorzędownym parametrem końcowym badania był całkowity czas przeżycia. Produkt Azacytydyna była podawana podskórnie w dawce 75 mg/m² na dobę przez 7 dni, po czym następuje okres odpoczynku trwający 21 dni (28-dniowy cykl leczenia), przez mediana 9 cykli (zakres = 1-39) i średnia 10,2 cyklu. W populacji włączonej do badania (ang. *Intent to Treat*, ITT) mediana wieku wynosiła 69 lat (zakres 38-88 lat).

W analizie ITT 358 pacjentów (179 otrzymujących azacytydynę i 179 otrzymujących CCR), leczenie azacytydyną było związane z medianą czasu przeżycia wynoszącą 24,46 miesiąca w porównaniu z 15,02 miesiąca w przypadku pacjentów otrzymujących leczenie CCR, czyli różnica wynosiła 9,4 miesiąca, z wartością p wynoszącą 0,0001 w stratyfikowanym teście log-rank. Współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*, HR) dla efektu leczenia wynosił 0,58 (95% CI: 0,43; 0,77). Dwuletni czas przeżycia wynosił 50,8% dla pacjentów otrzymujących azacytydynę wobec 26,2% dla pacjentów otrzymujących CCR (p < 0,0001).



AZA = azacytydyna; CCR = tradycyjne metody leczenia; CI (ang. confidence interval) = przedział ufności; HR (ang. hazard ratio) = współczynnik ryzyka

Korzyści odnośnie czasu przeżycia po podawaniu azacytydyny były zgodne, niezależnie od opcji leczenia CCR (samo BSC, cytarabina w niskiej dawce i BSC lub standardowa chemioterapia indukcyjna i BSC) zastosowanej w grupie kontrolnej.

Podczas analizy podgrup cytogenetycznych IPSS zaobserwowano podobne wyniki w odniesieniu do mediany całkowitego czasu przeżycia we wszystkich grupach (dobra, pośrednia, zła cytogenetyka, w tym monosomia 7).

W analizach podgrup wiekowych zaobserwowano zwiększenie mediany całkowitego czasu przeżycia

dla wszystkich grup (< 65 lat, ≥ 65 lat i ≥ 75 lat).

Leczenie azacytydyną było powiązane z medianą czasu do zgonu lub transformacji w AML wynoszącą 13,0 miesięcy, wobec 7,6 miesiąca w przypadku pacjentów otrzymujących leczenie CCR; poprawa wynosiła 5,4 miesiąca z wartością p wynoszącą 0,0025 w stratyfikowanym teście log-rank.

Leczenie azacytydyną było również powiązane ze zmniejszeniem częstości występowania cytopenii i związanych z nimi objawów. Leczenie azacytydyną prowadziło do obniżenia potrzeby przetoczeń czerwonych krwinek (ang. *red blood cells*, RBC) i płytek krwi. Spośród pacjentów w grupie otrzymującej azacytydynę, zależnych od przetoczeń czerwonych krwinek na początku badania, 45,0% uniezależniło się od przetoczeń czerwonych krwinek podczas okresu leczenia, w porównaniu z 11,4% pacjentów w złożonej grupie leczonej CCR (statystycznie istotna ($p < 0,0001$) różnica wynosząca 33,6% (95% CI: 22,4; 44,6)). U pacjentów, którzy na początku badania byli zależni od przetoczeń czerwonych krwinek i uniezależnili się od nich, mediana czasu trwania niezależności od przetoczeń czerwonych krwinek, w grupie otrzymującej azacytydynę wynosiła 13 miesięcy. Odpowiedź była oceniana przez badacza lub niezależną komisję rewizyjną (ang. *Independent Review Committee*, IRC). Odpowiedź ogółem (remisja całkowita [ang. *complete remission*, CR] + remisja częściowa [ang. *partial remission*, PR]) według ustaleń badacza wynosiła 29% w grupie otrzymującej azacytydynę i 12% w złożonej grupie leczonej CCR ($p = 0,0001$).

Odpowiedź ogółem (CR + PR) według ustaleń IRC w badaniu AZA PH GL 2003 CL 001 wynosiła 7% (12/179) w grupie otrzymującej azacytydynę w porównaniu z 1% (2/179) w złożonej grupie leczonej CCR ($p = 0,0113$). Różnice między oceną odpowiedzi przez IRC i badacza wynikały z kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej (ang. *International Working Group*, IWG), według których wymagana jest poprawa morfologii krwi obwodowej i utrzymanie poprawy przez co najmniej 56 dni. Korzyści odnośnie czasu przeżycia wykazano również u pacjentów, którzy nie uzyskali całkowitej/częściowej odpowiedzi po leczeniu azacytydyną. Poprawa hematologiczna (większa lub mniejsza) według ustaleń IRC była uzyskana u 49% pacjentów otrzymujących azacytydynę w porównaniu z 29% pacjentów w złożonej grupie leczonej CCR ($p < 0,0001$).

U pacjentów z jedną lub kilkoma nieprawidłowościami cytogenetycznymi na początku badania, procent pacjentów z większą odpowiedzią cytogenetyczną był podobny w grupie otrzymującej azacytydynę i w złożonej grupie leczonej CCR. Mniejsza odpowiedź cytogenetyczna była statystycznie istotnie ($p = 0,0015$) wyższa w grupie otrzymującej azacytydynę (34%) w porównaniu ze złożoną grupą leczoną CCR (10%).

Dorośli pacjenci w wieku 65 lat lub powyżej z AML z > 30% blastów w szpiku

Przedstawione poniżej wyniki dotyczą populacji ITT badania AZA-AML-001 (zatwierdzone wskazania znajdują się w punkcie 4.1).

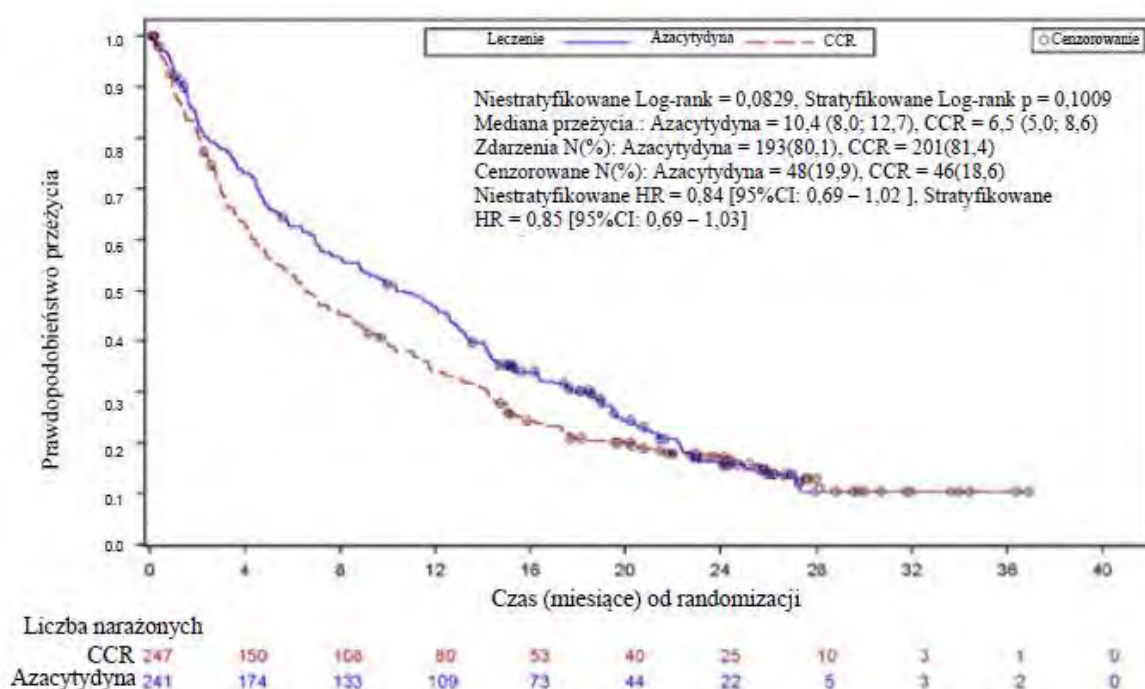
Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania azacytydyny oceniono w międzynarodowym, wieloośrodkowym, kontrolowanym, otwartym badaniu klinicznym fazy 3. z grupami równoległymi, w grupie pacjentów w wieku 65 lat lub powyżej z noworozpoznaną pierwotną lub wtórną AML z > 30% blastów w szpiku zgodnie z klasyfikacją WHO, niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Azacytydyna z BSC ($n = 241$) porównywano z CCR. CCR zawierającego tylko BSC ($n = 45$), z cytarabiną w małych dawkach z BSC ($n = 158$) lub ze standardową intensywną chemioterapią złożoną z cytarabiny i antracykliny oraz BSC ($n = 44$). Przed randomizacją pacjenci byli wstępnie przydzielani przez lekarza prowadzącego do jednej z 3 metod CCR. Pacjenci, którzy nie zostali przydzieleni losowo do grupy otrzymującej azacytydynę, otrzymywali leczenie wstępnie wybrane przez lekarza prowadzącego. Wśród kryteriów włączenia były wymagania, by stan pacjentów wg ECOG był w zakresie 0-2 oraz aby ryzyko wynikające z nieprawidłowości cytogenetycznych było umiarkowane lub duże. Pierwszorzędowym parametrem końcowym badania była przeżywalność ogółem.

Azacytydyna była podawana podskórną w dawce 75 mg/m² pc. na dobę przez 7 dni, po czym następował okres odpoczynku trwający 21 dni (28-dniowy cykl leczenia), przez medianę 6 cykli (zakres 1-28), u pacjentów z grupy wyłącznie BSC medianę 3 cykli (zakres 1-20), u pacjentów

otrzymujących cytarabinę w małych dawkach medianę 4 cykli (zakres 1-25) oraz u pacjentów otrzymujących standardową intensywną chemioterapię medianę 2 cykli (zakres 1 do 3, cykl indukcyjny plus 1 lub 2 cykle konsolidacyjne).

Indywidualne parametry początkowe były porównywalne między grupą otrzymującą azacytydynę a grupami CCR. Mediana wieku pacjentów wynosiła 75,0 lat (zakres 64-91 lat), 75,2% było rasy kaukaskiej, 59,0% stanowili mężczyźni. Na początku badania, u 60,7% pacjentów stwierdzono bliżej nieokreśloną AML, u 32,4% AML ze zmianami mielodysplastycznymi, u 4,1 % nowotwory szpiku związane z leczeniem, natomiast u 2,9% AML z nawracającymi nieprawidłowościami genetycznymi, zgodnie z klasyfikacją WHO.

W analizie ITT 488 pacjentów (241 otrzymujących azacytydynę oraz 247 otrzymujących CCR), leczenie azacytydyną było związane z medianą przeżywalności wynoszącą 10,4 miesiąca w porównaniu z 6,5 miesiąca w przypadku pacjentów otrzymujących CCR, czyli różnica wynosiła 3,8 miesiąca, z wartością p wynoszącą 0,1009 w stratyfikowanym teście log-rank (dwustronnie). Współczynnik ryzyka dla efektu leczenia wynosił 0,85 (95% CI: 0,69; 1,03). Wskaźnik rocznego przeżycia wynosił 46,5% dla pacjentów otrzymujących azacytydynę wobec 34,3% dla pacjentów otrzymujących CCR.



Model hazardu proporcjonalnego Cox'a adjustowany dla predefiniowanych na wejściu czynników prognostycznych określił wskaźnik ryzyka dla azacytydyny wobec CCR na poziomie 0,80 (95% CI: 0,66; 0,99; p = 0,0355).

Ponadto, pomimo tego, że badanie nie wykazało statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupą azacytydyny a wybranymi wstępnie grupami CCR, czas przeżycia pacjentów leczonych azacytydyną był dłuższy w porównaniu do wariantów CCR, wyłącznie BSC, cytarabiny w małych dawkach z BSC oraz porównywalny do standardowej, intensywnej chemioterapii z BSC.

We wszystkich określonych przed rozpoczęciem badania podgrupach (wiek [< 75 lat oraz ≥ 75 lat], płeć, rasa, wynik w skali ECOG [0, 1 lub 2], wyjściowe ryzyko cytogenetyczne (umiarkowane lub duże), region geograficzny, klasyfikacja AML wg WHO [w tym AML ze zmianami mielodysplastycznymi], początkowa liczba białych krwinek [$\leq 5 \times 10^9/l$ lub $> 5 \times 10^9/l$], początkowy odsetek blastów w szpiku [$\leq 50\%$ lub $> 50\%$] i MDS w wywiadzie] obserwowano tendencję do większej korzyści w odniesieniu do przeżywalności ogółem w grupie otrzymującej azacytydynę. W

kilku predefiniowanych grupach współczynnik ryzyka przeżywalności ogółem osiągnął wartość istotną statystycznie, w tym u pacjentów z dużym ryzykiem cytogenetycznym, pacjentów z AML ze zmianami mielodysplastycznymi, pacjentów w wieku < 75 lat, u kobiet oraz u pacjentów rasy białej.

Odpowiedzi hematologiczna oraz cytogenetyczna były podobnie oceniane przez badacza oraz IRC. Współczynnik odpowiedzi ogółem (remisja całkowita [CR] i remisja całkowita z niepełną regeneracją morfologii krwi [CRi]) określony przez IRC wynosił 27,8% w grupie otrzymującej azacytydynę oraz 25,1% w złożonej grupie CCR ($p = 0,5384$). U pacjentów, którzy osiągnęli CR lub CRi, mediana trwania remisji wynosiła 10,4 miesiąca (95% CI = 7,2; 15,2) u pacjentów otrzymujących azacytydynę oraz 12,3 miesiąca (95% CI = 9,0; 17,0) u pacjentów otrzymujących CCR. Korzyści odnośnie czasu przeżycia wykazano również u pacjentów, którzy nie uzyskali całkowitej odpowiedzi po leczeniu azacytydyną w porównaniu do CCR.

Leczenie azacytydyną wpływało na poprawę wyników morfologii krwi obwodowej oraz prowadziło do obniżenia potrzeby przetoczeń czerwonych krwinek i płytek krwi. Pacjenta określano jako zależnego od przetoczeń czerwonych krwinek lub płytek krwi na początku badania, podlegał jednemu przetoczeniu lub więcej przetoczeniom czerwonych krwinek lub płytek krwi w ciągu 56 dni (8 tygodni) przed randomizacją. Pacjenta określano jako niezależnego od przetoczeń czerwonych krwinek lub płytek krwi w okresie leczenia, jeśli u pacjenta nie przeprowadzono żadnego przetoczenia czerwonych krwinek lub płytek krwi w okresie 56 dni.

Spśród pacjentów w grupie otrzymującej azacytydyną zależnych od przetoczeń czerwonych krwinek na początku badania, 38,5% (95% CI = 31,1; 46,2) uniezależniło się od przetoczeń czerwonych krwinek podczas okresu leczenia, w porównaniu z 27,6% (95% CI = 20,9; 35,1) pacjentów w złożonej grupie CCR. U pacjentów, którzy na początku badania byli zależni od przetoczeń czerwonych krwinek i uniezależnili się od nich podczas leczenia, mediana czasu trwania niezależności od przetoczeń czerwonych krwinek w grupie otrzymującej azacytydynę wynosiła 13,9 miesiąca, a nie została osiągnięta w grupie CCR.

Spśród pacjentów w grupie otrzymującej azacytydynę, zależnych od przetoczeń płytek krwi na początku badania, 40,6% (95% CI = 30,9; 50,8) uniezależniło się od przetoczeń płytek krwi podczas okresu leczenia, w porównaniu z 29,3% (95% CI = 19,7; 40,4) pacjentów w złożonej grupie leczonej CCR. U pacjentów, którzy na początku badania byli zależni od przetoczeń płytek krwi i uniezależnili się od nich podczas leczenia, mediana czasu trwania niezależności od przetoczeń płytek krwi, w grupie otrzymującej azacytydynę wynosiła 10,8 miesiąca oraz 19,2 miesiąca w grupie CCR.

Zależna od zdrowia jakość życia (ang. *Health-Related Quality of Life*, HRQoL) została oceniona za pomocą kwestionariusza *European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-C30). Dane dotyczące HRQoL mogą być analizowane dla części lub całej populacji objętej badaniem. Pomimo ograniczeń analizy, z dostępnych danych wynika, że pacjenci nie doświadczają znaczącego pogorszenia jakości życia podczas leczenia azacytydyną.

Dzieci i młodzież

Badanie AZA-JMML-001 było międzynarodowym, wielośrodkowym badaniem fazy II prowadzonym metodą otwartej próby, mającym na celu ocenę farmakokinetyki, farmakodynamiki, bezpieczeństwa stosowania oraz aktywności produktu Azacitidine betapharm przed przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych u pacjentów pediatrycznych z nowo rozpoznanym zaawansowanym MDS albo JMML. Głównym celem badania klinicznego była ocena wpływu produktu Azacitidine betapharm na wskaźnik odpowiedzi w Dniu 28. Cyklu 3.

Pacjentów (z MDS, $n = 10$; z JMML, $n = 18$; wiek od trzech miesięcy do 15 lat; 71% płci męskiej) leczono produktem Azacitidine betapharm podawanym dożylnie w dawce 75 mg/m² pc. codziennie w Dniach 1.– 7. w cyklach 28-dniowych przez co najmniej trzy cykle, a maksymalnie sześć cykli.

Włączanie pacjentów do grupy badanej z MDS przerwano po włączeniu 10 pacjentów z powodu braku skuteczności; u tych 10 pacjentów nie odnotowano żadnych potwierdzonych odpowiedzi.

Do grupy badanej z JMML włączono 18 pacjentów (13 z mutacjami somatycznymi w genie PTPN11, trzech w genie NRAS i jednego w genie KRAS oraz jednego z rozpoznaniem klinicznym nerwiakowłókniałości typu 1 [ang. neurofibromatosis type 1, NF1]). Szesnastu pacjentów ukończyło trzy cykle leczenia, a pięciu z nich ukończyło sześć cykli leczenia. Łącznie 11 pacjentów z JMML wykazywało odpowiedź kliniczną w Dniu 28. Cyklu 3, a spośród tych 11 uczestników u dziewięciu (50%) potwierdzono odpowiedź kliniczną (trzech uczestników z potwierdzoną remisją całkowitą [ang. confirmed complete remission, cCR] i sześciu uczestników z potwierdzoną remisją częściową [ang. confirmed partial remission, cPR]). W kohorcie pacjentów z JMML leczonych produktem Azacitidine betapharm u siedmiu (43,8%) pacjentów wystąpiła utrzymująca się odpowiedź w zakresie liczby płytek krwi (liczba $\geq 100 \times 10^9 / l$), a siedmiu (43,8%) wymagało przetoczenia krwi podczas przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. U 17 z 18 pacjentów przeprowadzono następnie przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych.

Ze względu na schemat badania klinicznego (niewielka liczba pacjentów i różne czynniki zakłócające) na jego podstawie nie można wnioskować o tym, czy stosowanie produktu Azacitidine betapharm przed przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych powoduje poprawę wyników w zakresie przeżycia pacjentów z JMML.

Badanie AZA-AML-004 było wielośrodkowym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniem fazy 2 oceniającym bezpieczeństwo stosowania, farmakodynamikę i skuteczność produktu Azacitidine betapharm w porównaniu z brakiem leczenia przeciwnowotworowego u dzieci i młodych osób dorosłych z nawrotem molekularnym AML po CR1.

Siedmiu pacjentom (mediana wieku 6,7 lat [zakres 2–12 lat]; 71,4% płci męskiej) podawano produkt Azacitidine betapharm dożylnie w dawce 100 mg/m² raz na dobę w Dniach 1–7 każdego 28-dniowego cyklu przez maksymalnie trzy cykle.

U pięciu pacjentów przeprowadzono ocenę w celu wykrycia minimalnej choroby resztkowej w dniu 84.; u czterech pacjentów wystąpiła stabilizacja molekularna (n = 3) albo poprawa molekularna (n = 1), a u jednego pacjenta wystąpił nawrót kliniczny. Sześciu z siedmiu pacjentów (90% [95% CI = 0,4, 1,0]) leczonych azacytydyną poddano przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (haematopoietic stem cell transplantation, HSCT).

Z powodu małej liczebności próby nie można określić skuteczności produktu Azacitidine betapharm w leczeniu AML u pacjentów pediatrycznych.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa znajdują się w punkcie 4.8.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Azacytydyna była szybko wchłaniana po pojedynczym podaniu podskórnym dawki 75 mg/m² pc. z maksymalnymi stężeniami w osoczu wynoszącymi 750 ng/ml \pm 403 ng/ml występującymi 0,5 h po podaniu dawki (pierwszy punkt pobierania próbek). Bezwzględna dostępność biologiczna azacytydyny po podaniu podskórnym względem podania dożylnego (pojedyncze dawki 75 mg/m² pc.) wynosiła około 89% w oparciu o pole pod krzywą (ang. *area under the curve*, AUC).

Pole powierzchni pod krzywą oraz maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) po podaniu podskórnym azacytydyny były w przybliżeniu proporcjonalne w zakresie dawek od 25 do 100 mg/m² pc.

Dystrybucja

Po dożylnym podaniu dawki średnia objętość dystrybucji wynosiła 76 \pm 26 l, a klirens układowy wynosił 147 \pm 47 l/h.

Metabolizm

W oparciu o dane z badań *in vitro*, nie wydaje się, by w metabolizmie azacytydyny uczestniczyły izoenzymy cytochromu P450 (CYP), UDP-glukuronozylotransferazy (UGT), sulfotransferazy (SULT)

ani transferazy glutationowe (GST).

Azacytydyna ulega spontanicznej hydrolizie oraz deaminacji z udziałem deaminazy cytydynowej. W ludzkich frakcjach wątrobowych S9, tworzenie metabolitów było niezależne od NADPH, co sugeruje, że w metabolizmie azacytydyny nie uczestniczą izoenzymy cytochromu P450. Badanie *in vitro* azacytydyny z hodowlami ludzkich hepatocytów wskazało, że przy stężeniach od 1,0 μM do 100 μM (tzn. do około 30-krotnie większych niż stężenia osiągnęte klinicznie), azacytydyna nie indukuje CYP 1A2, 2C19 ani 3A4 lub 3A5. W badaniach mających na celu ocenę hamowania szeregu izoenzymów P450 (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4) azacytydyna w stężeniu do 100 μM nie powodowała hamowania. Dlatego indukcja lub hamowanie enzymu CYP przez azacytydynę w stężeniach klinicznie osiągalnych w osoczu jest mało prawdopodobne.

Eliminacja

Azacytydyna jest szybko usuwana z osocza ze średnim czasem półtrwania eliminacji ($t_{1/2}$) po podaniu podskórnym wynoszącym 41 ± 8 minut. Przy podskórnym podawaniu azacytydyny w dawce 75 mg/m^2 raz na dobę przez 7 dni nie występuje akumulacja. Wydalanie z moczem jest główną drogą eliminacji azacytydyny i(lub) jej metabolitów. Po podaniu dożylnym i podskórnym ^{14}C -azacytydyny, odpowiednio 85 i 50% podanej radioaktywności było wykrywane w moczu, podczas gdy < 1% było wykrywane w kale.

Specjalne grupy pacjentów

Nie badano formalnie wpływu niewydolności wątroby (patrz punkt 4.2), płci, wieku ani rasy na farmakokinetykę azacytydyny.

Dzieci i młodzież

W badaniu AZA-JMML-001 przeprowadzono analizę farmakokinetyczną u 10 pacjentów pediatrycznych z MDS i 18 z JMML w Dniu 7. Cyklu 1 (patrz punkt 5.1). Mediana (przedział) wieku pacjentów z MDS wynosiła 13,3 (1,9–15) roku, a pacjentów z JMML – 2,1 (0,2–6,9) roku.

Po podaniu dożylnym w dawce 75 mg/m^2 pc. produkt Azacitidine betapharm osiągał wartość C_{max} szybko, w ciągu 0,083 godziny, zarówno w populacji z MDS, jak i w populacji z JMML. Średnia geometryczna C_{max} u pacjentów z MDS i JMML wynosiła odpowiednio 1797,5 i 1066,3 ng/ml , a średnia geometryczna $\text{AUC}_{0-\infty}$ wynosiła odpowiednio 606,9 i 240,2 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Średnia geometryczna objętości dystrybucji u uczestników z MDS i JMML wynosiła odpowiednio 103,9 i 61,1 l. Wydaje się, że całkowita ekspozycja osocza na produkt Azacitidine betapharm była wyższa u uczestników z MDS, jednak w przypadku zarówno wartości AUC , jak i C_{max} stwierdzono umiarkowaną do wysokiej zmienność między pacjentami.

Średnia geometryczna $t_{1/2}$ w przypadku MDS i JMML wynosiła odpowiednio 0,4 i 0,3 godziny, a średnia geometryczna klirensu wynosiła odpowiednio 166,4 i 148,3 l/h.

Dane farmakokinetyczne pochodzące z badania AZA-JMML-001 połączono i porównano z danymi farmakokinetycznymi pochodzącymi od sześciu uczestników dorosłych z MDS, którym podawano produkt Azacitidine betapharm dożylnie w dawce 75 mg/m^2 pc. w ramach badania AZA-2002-BA-002. Średnie wartości C_{max} i AUC_{0-t} produktu Azacitidine betapharm u pacjentów dorosłych i pacjentów pediatrycznych po podaniu dożylnym były podobne (odpowiednio 2750 ng/ml wobec 2841 ng/ml oraz 1025 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ wobec 882,1 $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$).

W badaniu AZA-AML-004 przeprowadzono analizę farmakokinetyczną u sześciu z siedmiu pacjentów pediatrycznych, w przypadku których uzyskano przynajmniej jedną mierzalną wartość stężenia leku po podaniu dawki na potrzeby badań farmakokinetycznych (patrz punkt 5.1). Mediana wieku (zakres) pacjentów z AML wynosiła 6,7 (2–12) lat.

Po podaniu dawek wielokrotnych 100 mg/m^2 średnie geometryczne dla wartości C_{max} i $\text{AUC}_{0-\text{tau}}$ w dniu 7. Cyklu 1. wyniosły odpowiednio 1557 ng/ml i 899,6 $\text{ng h}/\text{ml}$, z obserwowaną dużą zmiennością międzyosobniczą (CV% odpowiednio 201,6% i 87,8%). Azacytydyna szybko osiągnęła wartość C_{max} , z medianą czasu wynoszącą 0,090 godzin po podaniu dożylnym, a wartość spadała przy średniej

geometrycznej $t_{1/2}$ wynoszącej 0,380 godzin. Średnia geometryczna klirensu i objętości dystrybucji wyniosła odpowiednio 127,2 l/h i 70,2 l.

Ekspozycja farmakokinetyczna (na azacytydynę) obserwowana u dzieci z nawrotem molekularnym AML po CR1 była porównywalna z ekspozycją na podstawie danych zbiorczych uzyskanych od 10 dzieci z MDS i 18 dzieci z JMML oraz porównywalna z ekspozycją na azacytydynę u osób dorosłych z MDS.

Niewydolność nerek

Niewydolność nerek nie ma istotnego wpływu na ekspozycję na azacytydynę po pojedynczym ani wielokrotnym podaniu podskórnym. Po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 75 mg/m² pc., średnie wartości ekspozycji (AUC oraz C_{max}) u pacjentów z łagodną, umiarkowaną oraz ciężką niewydolnością nerek zwiększyły się o odpowiednio od 11-21%, od 15-27% oraz od 41-66%, w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednakże ekspozycja mieściła się w zakresie wartości obserwowanych u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Azacytydyna może być podawana pacjentom z niewydolnością nerek bez początkowego dostosowania dawki, pod warunkiem obserwacji pacjentów w celu wykrycia toksyczności, ponieważ azacytydyna i(lub) jej metabolity są wydalane głównie przez nerki.

Farmakogenomika

Nie badano formalnie wpływu znanych polimorfizmów deaminazy cytydynowej na metabolizm azacytydyny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Azacytydyna indukuje mutacje genów i aberracje chromosomowe w układach komórkowych *in vitro* bakterii i ssaków. Potencjalne działanie rakotwórcze było oceniane na myszach i szczurach.

Azacytydyna wywoływała powstawanie nowotworów układu krwiotwórczego u samic myszy po podawaniu dootrzewnowym 3 razy na tydzień przez 52 tygodnie. U myszy, którym podawano azacytydynę dootrzewnowo przez 50 tygodni, obserwowano zwiększoną częstość występowania guzów w układzie chłonno-siateczkowym, płucach, sutkach i skórze. Badanie zdolności rakotwórczej na szczurach wykazało zwiększoną częstość występowania guzów jądra.

Badania wczesnej embriotoksyczności wykazały częstość występowania wewnątrzmacicznej śmierci płodu wynoszącą 44 % (zwiększona resorpcja) po pojedynczym wstrzyknięciu dootrzewnowym azacytydyny podczas organogenezy. U myszy, którym podano azacytydynę podczas lub przed zamknięciem podniebienia twardego wykryto nieprawidłowości rozwojowe w mózgu. U szczurów azacytydyna nie powodowała działań niepożądanych, gdy była podawana przed implantacją, ale była wyraźnie embriotoksyczna, gdy była podawana podczas organogenezy. Nieprawidłowości płodu podczas organogenezy u szczurów obejmowały: nieprawidłowości OUN (egzencefalia / przepuklina mózgowa), anomalie kończyn (mikromelia, stopa zdeformowana, syndaktylia, oligodaktylia) i inne (mikroftalmia, mikrognatia, wytrzewienie, obrzęk i nieprawidłowości żeber).

Podanie azacytydyny samcom myszy przed kopulacją z samicami myszy nienarażonymi na działanie azacytydyny prowadziło do obniżonej płodności i utraty potomstwa podczas późniejszego rozwoju płodowego i pourodzeniowego. Podanie azacytydyny samcom szczurów prowadziło do utraty masy jąder i najądrza, obniżonej liczby plemników, obniżonego współczynnika ciąży, zwiększenia liczby płodów nieprawidłowych i zwiększonej liczby straconych płodów przez pokryte samice (patrz punkt 4.4).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E 421)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka z proszkiem:

3 lata.

Po przygotowaniu:

Dla roztworu produktu Azacitidine betapharm przygotowanego w nieschłodzonej wodzie do wstrzykiwań wykazano chemiczną i fizyczną stabilność użytkową przygotowanego produktu leczniczego przez 45 minut w temperaturze 25 °C i przez 8 godzin w temperaturze 2 °C-8 °C.

Okres ważności przygotowanego produktu leczniczego może zostać wydłużony poprzez rozpuszczenie produktu z wykorzystaniem schłodzonej (2 °C-8 °C) wody do wstrzykiwań. Dla roztworu produktu Azacitidine betapharm przygotowanego w schłodzonej (2 °C-8 °C) wodzie do wstrzykiwań wykazano chemiczną i fizyczną stabilność użytkową przygotowanego produktu leczniczego przez 22 godziny w temperaturze 2 °C-8 °C.

Ze względów mikrobiologicznych przygotowany produkt należy użyć natychmiast. Jeśli produkt nie został zużyty natychmiast, użytkownik jest odpowiedzialny za okres użycia i warunki przechowywania przed użyciem, które nie mogą być dłuższe niż 8 godzin w temperaturze 2 °C-8 °C dla produktu przygotowanego w nieschłodzonej wodzie do wstrzykiwań lub 22 godzin dla produktu przygotowanego w schłodzonej (2 °C-8 °C) wodzie do wstrzykiwań.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła bezbarwnego (typu I) zamknięta korkiem z gumy butylowej z uszczelnieniem, zawierająca 100 mg azacytydyny.

Wielkość opakowania: 1 fiolka.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Zalecenia dotyczące bezpiecznego postępowania

Azacitidine betapharm jest cytotoksycznym produktem leczniczym i, jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych związków, należy zachować ostrożność podczas sporządzania i obchodzenia się z zawiesiną azacytydyny. Należy stosować się do procedur właściwego obchodzenia się i usuwania przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

W przypadku styczności przygotowanej azacytydyny ze skórą, należy ją natychmiast dokładnie przemyć wodą z mydłem. W przypadku kontaktu z błonami śluzowymi, należy je dokładnie przepłukać wodą.

Procedura przygotowania

Produkt Azacitidine betapharm powinien zostać poddany rekonstytucji w wodzie do wstrzykiwań. Okres ważności przygotowanego produktu leczniczego może zostać wydłużony poprzez rekonstytucję produktu z wykorzystaniem schłodzonej (2 °C do 8 °C) wody do wstrzykiwań. Szczegóły dotyczące przechowywania przygotowanego produktu zostały podane poniżej.

- Należy zaopatrzyć się w następujące produkty:
Fiolka(-i) azacytydyny, fiolka(-i) wody do wstrzykiwań, niejałowe rękawice chirurgiczne, waciki nasączone alkoholem, strzykawka(-i) 5 ml do wstrzykiwań z igłą(-ami).
- Należy nabrać 4 ml wody do wstrzykiwań do strzykawki. Upewnić się, że powietrze ze strzykawki zostało usunięte.
- Wprowadzić igłę strzykawki zawierającej 4 ml wody do wstrzykiwań przez gumowy korek fiolki z azacytydyną i następnie powoli wstrzyknąć wodę do wstrzykiwań do fiolki.
- Po wyjęciu strzykawki i igły, energicznie wstrząsać fiolką, aż do uzyskania jednorodnej, mętnej zawiesiny. Po przygotowaniu, każdy ml zawiesiny zawiera 25 mg azacytydyny (100 mg/4 ml). Przygotowany produkt jest jednorodną, mętną zawiesiną bez aglomeratów. Należy odrzucić zawiesinę, jeśli zawiera duże cząstki lub aglomeraty. Nie należy filtrować zawiesiny po sporządzeniu, ponieważ może to prowadzić do usunięcia substancji aktywnej. Należy pamiętać, że w niektórych adapterach, kolcach oraz systemach zamkniętych znajdują się filtry. W związku z tym, takie elementy nie powinny być wykorzystywane do podawania produktu leczniczego po sporządzeniu.
- Oczyścić gumowy korek i wprowadzić do fiolki nową igłę ze strzykawką. Następnie obrócić fiolkę do góry dnem, upewniając się, że końcówka igły znajduje się poniżej poziomu płynu. Następnie należy odciągnąć tłok, aby pobrać wymaganą ilość produktu leczniczego na właściwą dawkę. Upewnić się, że powietrze ze strzykawki zostało usunięte. Następnie wyciągnąć igłę ze strzykawką z fiolki i wyrzucić igłę.
- Świeżą igłę do wstrzyknięć podskórnych (zalecana 25 G) mocno nałożyć na strzykawkę. Nie należy przepłukiwać igły przed wstrzyknięciem, aby zmniejszyć częstość występowania lokalnych odczynów w miejscu podania.
- Jeśli potrzebna jest więcej niż 1 fiolka, powtórzyć wszystkie powyższe kroki w celu przygotowania zawiesiny. Dla dawek, gdy konieczne jest użycie więcej niż 1 fiolki należy równo podzielić dawkę, np. dawka 150 mg = 6 ml, 2 strzykawki po 3 ml w każdej strzykawce. Z uwagi na osadzanie się na ścinkach fiolki i w igle pobranie całości zawiesiny z fiolki może nie być możliwe.
- Zawartość strzykawki z dawką musi zostać ponownie zawieszona tuż przed podaniem. Przez maksymalnie 30 minut przed podaniem należy pozwolić strzykawce wypełnionej przygotowaną zawiesiną osiągnąć temperaturę od około 20 °C do 25 °C. Jeśli minęło więcej niż 30 minut, zawiesinę należy odpowiednio usunąć i przygotować nową dawkę. W celu ponownego zawieszenia należy energicznie przetaczać strzykawkę między dłońmi, aż do uzyskania jednorodnej, mętnej zawiesiny. Należy odrzucić zawiesinę, jeśli zawiera duże cząstki lub aglomeraty.

Przechowywanie przygotowanego produktu

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstrukcji, patrz punkt 6.3.

Obliczanie dawki indywidualnej

Całkowitą dawkę można obliczyć na podstawie powierzchni ciała (pc.) w następujący sposób:

$$\text{dawka całkowita} = \text{dawka (mg/m}^2\text{)} \times \text{pc. (m}^2\text{)}$$

Poniższa tabela stanowi jedynie przykład, jak oblicza się indywidualne dawki azacytydyny w oparciu o średnią wartość pc. wynoszącą 1,8 m².

Dawka mg/m ² (% zalecanej dawki początkowej)	Całkowita dawka w oparciu o wartość pc. 1,8 m ²	Liczba potrzebnych fiolek	Potrzebna całkowita objętość przygotowanej zawiesiny
75 mg/m ² (100%)	135 mg	2 fiolki	5,4 ml
37,5 mg/m ² (50%)	67,5 mg	1 fiolka	2,7 ml
25 mg/m ² (33%)	45 mg	1 fiolka	1,8 ml

Sposób podawania

Przygotowany produkt Azacitidine betapharm należy wstrzyknąć podskórną (wprowadzić igłę pod kątem od 45-90°) przy użyciu igły 25 G w ramię, udo lub brzuch.

Dawki powyżej 4 ml należy wstrzykiwać w dwa różne miejsca.

Należy zmieniać miejsca wstrzyknięcia. Nowe wstrzyknięcia należy podawać przynajmniej 2,5 cm od poprzedniego miejsca i nigdy nie wstrzykiwać w miejsca drażliwe, zasiniaczone, zaczerwienione lub stwardniałe.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

betapharm Arzneimittel GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1416/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

betapharm Arzneimittel GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTONIK ZEWNĘTRZNY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Azacitidine betapharm 25 mg/ml proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań
azacytydyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 100 mg azacytydyny. Po przygotowaniu każdy ml zawiesiny zawiera 25 mg azacytydyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również mannitol.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań.
1 fiolka – 100 mg

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Tylko do jednorazowego użycia. Przed podaniem energicznie wstrząsnąć zawiesinę.
Podanie podskórne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

W celu uzyskania informacji dotyczących okresu ważności leku po przygotowaniu należy zapoznać się z treścią ulotki.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

betapharm Arzneimittel GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1416/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Azacitidine betapharm 25 mg/ml proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań
azacytydyna
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

100 mg

6. INNE

Lek cytotoksyczny

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Azacitidine betapharm 25 mg/ml proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań azacytydyna

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Azacitidine betapharm i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Azacitidine betapharm
3. Jak stosować lek Azacitidine betapharm
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Azacitidine betapharm
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Azacitidine betapharm i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Azacitidine betapharm

Lek Azacitidine betapharm jest przeciwnowotworowym środkiem należącym do grupy leków nazywanych „antymetabolitami”. Lek Azacitidine betapharm zawiera substancję czynną zwaną „azacytydyną”.

W jakim celu stosuje się lek Azacitidine betapharm

Lek Azacitidine betapharm się u osób dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych, do leczenia:

- zespołów mielodysplastycznych (MDS) wyższego ryzyka,
- przewlekłej białaczki mielomonocytovej (CMML),
- ostrej białaczki szpikowej (AML).

Powyższe choroby atakują szpik kostny i mogą powodować trudności w prawidłowym wytwarzaniu krwinek.

W jaki sposób działa lek Azacitidine betapharm

Działanie leku Azacitidine betapharm polega na zapobieganiu wzrastaniu komórek nowotworowych. Azacytydyna włączana jest do materiału genetycznego komórek [kwasu rybonukleinowego (RNA) i kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA)]. Uważa się, że jej działanie polega na zmianie sposobu aktywacji i deaktywacji genów komórki, jak również zaburzeniu wytwarzania RNA i DNA. Uważa się, że te działania naprawiają zaburzenia dojrzewania i wzrostu młodych krwinek w szpiku kostnym powodujące zaburzenia mielodysplastyczne oraz, że zabijają komórki rakowe w białaczce.

W razie pytań na temat sposobu działania leku Azacitidine betapharm lub powodów przepisania tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Azacitidine betapharm

Kiedy nie stosować leku Azacitidine betapharm

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na azacytydynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),

- jeśli u pacjenta występuje zaawansowany rak wątroby,
- jeśli pacjentka karmi piersią.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Azacitidine betapharm należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeśli u pacjenta:

- występuje zmniejszona liczba płytek, krwinek czerwonych lub białych,
- występuje choroba nerek,
- występuje choroba wątroby,
- w przeszłości występowała choroba serca, zawał serca lub jakakolwiek choroba płuc.

Lek Azacitidine betapharm może powodować ciężką reakcję immunologiczną zwaną „zespołem różnicowania” (patrz punkt 4).

Badania krwi

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Azacitidine betapharm i na początku każdego okresu leczenia (tzw. „cyklu”) będą wykonane badania krwi. Celem tych badań jest sprawdzenie czy pacjent ma wystarczającą liczbę krwinek, i czy wątroba oraz nerki pracują prawidłowo.

Dzieci i młodzież

Lek Azacitidine betapharm nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Azacitidine betapharm a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Lek Azacitidine betapharm może bowiem wpływać na sposób działania niektórych innych leków. Również niektóre inne leki mogą wpływać na sposób działania leku Azacitidine betapharm.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża

Nie należy stosować leku Azacitidine betapharm w czasie ciąży, ponieważ może być szkodliwy dla dziecka.

Stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie i do 3 miesięcy po okresie leczenia lekiem Azacitidine. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi o zajściu w ciążę w trakcie leczenia lekiem Azacitidine.

Karmienie piersią

Nie należy karmić piersią podczas stosowania leku Azacitidine betapharm. Nie wiadomo, czy lek ten przenika do mleka ludzkiego.

Wpływa na płodność

Mężczyźni nie powinni płodzić dziecka podczas otrzymywania leczenia lekiem Azacitidine betapharm. Należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie i do 3 miesięcy po okresie leczenia tym lekiem.

Pacjent powinien skonsultować się z lekarzem, jeżeli chciałby przechować nasienie przed rozpoczęciem tego leczenia.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Jeżeli wystąpią działania niepożądane takie jak zmęczenie, nie należy prowadzić pojazdów, posługiwać się narzędziami ani obsługiwać maszyn.

3. Jak stosować lek Azacitidine betapharm

Przed podaniem pacjentowi leku Azacitidine betapharm, lekarz poda dodatkowo inny lek, aby zapobiec wystąpieniu nudności i wymiotów na początku każdego cyklu leczenia.

- Zalecana dawka to 75 mg na m² powierzchni ciała. Lekarz wybiera właściwą dawkę leku Azacitidine betapharm dla pacjenta, w zależności od stanu ogólnego pacjenta, jego wzrostu i wagi. Lekarz sprawdza postępy w leczeniu i w razie potrzeby może zmienić dawkę.
- Lek Azacitidine betapharm jest podawany codziennie przez jeden tydzień, po czym następuje okres odpoczynku trwający 3 tygodnie. Taki „cykl leczenia” jest powtarzany co 4 tygodnie. Pacjent otrzymuje zazwyczaj co najmniej 6 cykli leczenia.

Lek Azacitidine betapharm jest podawany jako wstrzyknięcie pod skórę przez lekarza lub pielęgniarkę. Może być podawany pod skórę na udzie, brzuchu lub ramieniu.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli zauważy się wystąpienie któregokolwiek z poniższych działań niepożądanych:

- **Senność, drżenia, żółtaczką, wzdęcia brzucha i łatwe siniaczenie.** Mogą być to objawy niewydolności wątroby, która może zagrażać życiu.
- **Opuchlizna nóg i stóp, ból pleców, zmniejszone wydalanie wody, zwiększone pragnienie, szybkie tętno, zawroty głowy i nudności, wymioty lub osłabienie apetytu oraz uczucie dezorientacji, niepokój lub zmęczenie.** Mogą być to objawy niewydolności nerek, która może zagrażać życiu.
- **Gorączka.** Przyczyną może być zakażenie wskutek małej liczby białych krwinek, które może zagrażać życiu.
- **Ból w klatce piersiowej lub zadyszka, którym może towarzyszyć gorączka.** Przyczyną może być zakażenie płuc zwane „zapaleniem płuc” i może ono zagrażać życiu.
- **Krwawienie.** Takie jak krew w stolcu z powodu krwawienia w żołądku lub jelicie lub krwawienie wewnątrz głowy. Mogą to być objawy małej liczby płytek krwi.
- **Trudności z oddychaniem, obrzęk warg, swędzenie lub wysypka.** Przyczyną może być reakcja uczuleniowa (nadwrażliwości).

Inne działania niepożądane obejmują:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

- Obniżona liczba czerwonych krwinek (niedokrwistość). Pacjent może czuć się zmęczony i blady.
- Obniżona liczba białych krwinek. Może temu towarzyszyć gorączka. Pacjent ma również większą podatność na zakażenia.
- Mała liczba płytek krwi (małopłytkowość). Pacjent ma większą podatność na krwawienia i siniaki.
- Zaparcia, biegunka, nudności, wymioty.
- Zapalenie płuc.
- Bóle w klatce piersiowej, zadyszka.
- Zmęczenie.
- Reakcja w miejscu wstrzyknięcia, w tym zaczerwienienie, ból lub odczyn skórny.
- Utrata apetytu.
- Bóle stawów.
- Siniaki.

- Wysypka.
- Czerwone lub fioletowe kropki pod skórą.
- Bóle brzucha.
- Świąd.
- Gorączka.
- Ból nosa i gardła.
- Zawroty głowy.
- Ból głowy.
- Kłopoty ze spaniem (bezsenność).
- Krwawienie z nosa.
- Bóle mięśni.
- Osłabienie.
- Zmniejszenie masy ciała.
- Niski poziom potasu we krwi.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 10)

- Krwawienie wewnątrz czaszki.
- Zakażenie krwi wywołane bakteriami (posocznica). Przyczyną może być niski poziom białych krwinek we krwi.
- Niewydolność szpiku kostnego. Może prowadzić do małej liczby czerwonych i białych krwinek oraz płytek krwi.
- Rodzaj niedokrwistości, w którym obniżona jest liczba czerwonych i białych krwinek i płytek krwi.
- Zakażenie moczu.
- Zakażenie wirusowe wywołujące opryszczkę na wardze.
- Krwawiące dziąsła, krwawienia w żołądku lub jelicie, krwawienia z okolicy odbytu z powodu hemoroidów (krwotok hemoroidalny), krwawienie w oku, krwawienia pod skórą lub w skórze (krwiaki).
- Krew w moczu.
- Owrzodzenie jamy ustnej lub języka.
- Zmiany skórne w miejscu wstrzyknięcia. Obejmują one obrzęk, twarde guzki, siniaki, krwawienie w skórze (krwiaki), wysypkę, świąd i zmiany koloru skóry.
- Zaczerwienienie skóry.
- Zakażenie skóry (zapalenie tkanki łącznej).
- Zakażenie nosa i gardła lub ból gardła.
- Bóle nosa lub katar, lub ból zatok (zapalenie zatok).
- Wysokie lub niskie ciśnienie krwi (nadciśnienie lub niedociśnienie).
- Zadyszka podczas poruszania się.
- Bóle gardła i krtani.
- Niestrawność.
- Ospałość.
- Ogólne złe samopoczucie.
- Lęk
- Dezorientacja.
- Wypadanie włosów.
- Niewydolność nerek.
- Odwodnienie.
- Biały nalot na języku, wewnętrznej stronie policzków oraz niekiedy na podniebieniu, dziąsłach i migdałkach (grzybica jamy ustnej).
- Omdlenie.
- Spadek ciśnienia krwi po powstaniu (niedociśnienie ortostatyczne), prowadzący do zawrotów głowy podczas zmiany pozycji na stojącą lub siedzącą.
- Senność.
- Krwawienie w miejscu wkłucia cewnika.
- Choroba atakująca jelita, która może objawiać się gorączką, wymiotami oraz bólem brzucha (zapalenie uchyłków).
- Płyn wokół płuc (wysięk opłucnowy).

- Dreszcze.
- Skurcze mięśni.
- Wypukła, swędząca wysypka na skórze (pokrzywka).
- Gromadzenie się płynu wokół serca (wysięk osierdziowy).

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 100)

- Reakcja uczuleniowa (nadwrażliwości).
- Drżenia.
- Niewydolność wątroby.
- Duże, śliwkowe, wypukłe, bolesne plamy na skórze, z gorączką.
- Bolesne owrzodzenie skóry (ropne zgorzelinowe zapalenie skóry).
- Stan zapalny błony otaczającej serce (zapalenie osierdzia).

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 1 000)

- Suchy kaszel.
- Niebolesne obrzmienie koniuszków palców (palce pałeczkowate).
- Zespół rozpadu guza – powikłania przemiany materii, które mogą wystąpić w trakcie leczenia nowotworu, jak również czasami bez leczenia. Powikłania te spowodowane są przez produkt obumierających komórek nowotworowych i mogą obejmować: zmiany w składzie chemicznym krwi; duże stężenia potasu, fosforu, kwasu moczowego, oraz małe stężenie wapnia prowadzące w konsekwencji do zaburzeń czynności nerek, rytmu serca, wystąpienia drgawek, a czasem śmierci.

Częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Zakażenie głębokich warstw skóry, które się szybko rozprzestrzenia, powodując uszkodzenie skóry i tkanki, które może zagrażać życiu (martwicze zapalenie powięzi).
- Ciężka reakcja immunologiczna (zespół różnicowania), która może powodować gorączkę, kaszel, trudności w oddychaniu, wysypkę, zmniejszenie wydalania moczu, niskie ciśnienie tętnicze (niedociśnienie), obrzęk rąk lub nóg i nagłe zwiększenie masy ciała.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Azacitidine betapharm

Lekarz, farmaceuta lub pielęgniarca są odpowiedzialni za przechowywanie leku Azacitidine betapharm. Są oni również odpowiedzialni za przygotowanie leku Azacitidine betapharm i prawidłowe usuwanie jego niezużytych pozostałości.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie fiolki i kartoniku. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nieotwarte fiolki leku – brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

Do natychmiastowego użytku

Po przygotowaniu zawiesiny, należy ją podać w ciągu 45 minut.

Do późniejszego użytku

Jeśli zawiesina leku Azacitidine betapharm została przygotowana z wykorzystaniem niesłodzonej

wody do wstrzykiwań, przygotowaną zawiesinę należy umieścić w lodówce (od 2°C-8 °C) natychmiast po sporządzeniu i przechowywać w lodówce nie więcej niż 8 godzin.

Jeśli zawiesina leku Azacitidine betapharm została przygotowana jest z wykorzystaniem schłodzonej (od 2°C-8°C) wody do wstrzykiwań, przygotowaną zawiesinę należy umieścić w lodówce (od 2°C-8°C) natychmiast po sporządzeniu i przechowywać w lodówce nie więcej niż 22 godziny.

Należy pozwolić zawiesinie osiągnąć temperaturę pokojową (od 20°C do 25 °C) przez maksymalnie 30 minut przed podaniem.

Jeśli w zawiesinie obecne są duże cząstki, należy ją odrzucić.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Azacitidine betapharm

- Substancją czynną leku jest azacytydyna. Jedna fiolka zawiera 100 mg azacytydyny. Po przygotowaniu przez dodanie 4 ml wody do wstrzykiwań, przygotowana zawiesina zawiera 25 mg/ml azacytydyny.
- Pozostały składnik to mannitol (E 421).

Jak wygląda lek Azacitidine betapharm i co zawiera opakowanie

Lek Azacitidine betapharm jest białym lub białawym proszkiem do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań i jest dostarczany w szklanej fiolce zawierającej 100 mg azacytydyny. Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

betapharm Arzneimittel GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

betapharm Arzneimittel GmbH
Tél/Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Lietuva

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

България

betapharm Arzneimittel GmbH
Тел.: +49 821 74881 0
info@betapharm.de

Luxembourg/Luxemburg

betapharm Arzneimittel GmbH
Tél/Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Česká republika

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: +49 821 74881 0
info@betapharm.de

Magyarország

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel.: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Danmark

betapharm Arzneimittel GmbH
Tlf: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Malta

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Deutschland

Nederland

betapharm Arzneimittel GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Eesti

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Ελλάδα

betapharm Arzneimittel GmbH
Τηλ: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

España

Reddy Pharma Iberia S.A.U.
Avenida Josep Tarradellas nº 38
E-08029 Barcelona
Tel: + 34 93 355 49 16
spain@drreddys.com

France

Reddy Pharma SAS
9 avenue Edouard Belin
F-92500 Rueil-Malmaison
Tél: + 33 1 85 78 17 25
bertrandduval@drreddys.com

Hrvatska

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Ireland

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Ísland

betapharm Arzneimittel GmbH
Sími: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Italia

Dr. Reddy's S.r.l.
Piazza Santa Maria Beltrade, 1
I-20123 Milano
Tel: + 39(0)2 70106808
infoitaly@drreddys.com

Κύπρος

betapharm Arzneimittel GmbH

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Norge

betapharm Arzneimittel GmbH
Tlf: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Österreich

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Polska

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel.: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Portugal

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

România

Dr. Reddy's Laboratories Romania SRL
Nicolae Caramfil st., No. 71-73, 5th floor
Bucharest 1
014142-RO
Tel: + 4021 224 0032
office@drreddys.ro

Slovenija

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Slovenská republika

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Suomi/Finland

betapharm Arzneimittel GmbH
Puh/Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Sverige

betapharm Arzneimittel GmbH

Τηλ: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Latvija

betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

United Kingdom (Northern Ireland)

Dr. Reddy's Laboratories (UK) Limited
6 Riverview Road, East Riding Of Yorkshire
HU17 0LD Beverley
Tel: + 44(0)1482 389858
customerseviceuk@drredys.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

<-----

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Zalecenia dotyczące bezpiecznego postępowania

Azacidine betapharm jest cytotoksycznym produktem leczniczym i jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych związków, należy zachować ostrożność podczas sporządzania i obchodzenia się z zawiesiną azacytydyny. Należy stosować się do procedur właściwego obchodzenia się i usuwania przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

W przypadku styczności przygotowanej azacytydyny ze skórą, należy ją natychmiast dokładnie przemyć wodą z mydłem. W przypadku kontaktu z błonami śluzowymi, należy je dokładnie przepłukać wodą.

Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych poniżej (patrz „Procedura przygotowania”).

Procedura przygotowania

Produkt Azacidine betapharm powinien zostać przygotowany w wodzie do wstrzykiwań. Okres ważności przygotowanego produktu leczniczego może zostać wydłużony poprzez rozpuszczenie produktu z wykorzystaniem schłodzonej (od 2°C-8°C) wody do wstrzykiwań. Szczegóły dotyczące przechowywania przygotowanego produktu zostały podane poniżej.

1. Należy zaopatrzyć się w następujące produkty:
Fiolka(-i) azacytydyny, fiolka(-i) wody do wstrzykiwań, niejałowe rękawice chirurgiczne, waciki nasączone alkoholem, strzykawka(-i) 5 ml do wstrzykiwań z igłą(-ami).
2. Należy nabrać 4 ml wody do wstrzykiwań do strzykawki. Upewnić się, że powietrze ze strzykawki zostało usunięte.
3. Wprowadzić igłę strzykawki zawierającej 4 ml wody do wstrzykiwań przez gumowy korek fiolki z azacytydyną i następnie powoli wstrzyknąć wodę do wstrzykiwań do fiolki.
4. Po wyjęciu strzykawki i igły energicznie wstrząsać fiolką, aż do uzyskania jednorodnej, mętnej zawiesiny. Po przygotowaniu, każdy ml zawiesiny zawiera 25 mg azacytydyny (100 mg/4 ml). Przygotowany produkt jest jednorodną, mętną zawiesiną bez aglomeratów. Należy odrzucić zawiesinę, jeśli zawiera duże cząstki lub aglomeraty. Nie należy filtrować zawiesiny po sporządzeniu, ponieważ może to prowadzić do usunięcia substancji aktywnej. Należy pamiętać, że w niektórych adapterach, kolcach oraz systemach zamkniętych znajdują się filtry. W związku z tym, takie elementy nie powinny być wykorzystywane do podawania produktu leczniczego po sporządzeniu.
5. Oczyszczyć gumowy korek i wprowadzić do fiolki nową igłę ze strzykawką. Następnie obrócić fiolkę do góry dnem, upewniając się, że końcówka igły znajduje się poniżej poziomu płynu. Następnie należy odciągnąć tłok, aby pobrać wymaganą ilość produktu leczniczego na właściwą

- dawkę. Upewnić się, że powietrze ze strzykawki zostało usunięte. Następnie wyciągnąć igłę ze strzykawką z fiolki i wyrzucić igłę.
6. Świeżą igłę do wstrzyknięć podskórnych (zalecana 25 G) mocno nałożyć na strzykawkę. Nie należy przepłukiwać igły przed wstrzyknięciem, aby zmniejszyć częstość występowania lokalnych odczynów w miejscu podania.
 7. Jeśli potrzebna jest więcej niż 1 fiolka, powtórzyć wszystkie powyższe kroki w celu przygotowania zawiesiny. Dla dawek, gdy konieczne jest użycie więcej niż 1 fiolki należy równo podzielić dawkę, np. dawka 150 mg = 6 ml, 2 strzykawki po 3 ml w każdej strzykawce. Z uwagi na osadzanie się na ściankach fiolki i w igle pobranie całości zawiesiny z fiolki może nie być możliwe.
 8. Zawartość strzykawki z dawką musi zostać ponownie zawieszona tuż przed podaniem. Temperatura zawiesiny w momencie wstrzyknięcia powinna wynosić około 20 °C-25 °C. W celu ponownego zawieszenia należy energicznie przetaczać strzykawkę między dłońmi, aż do uzyskania jednorodnej, mętnej zawiesiny. Należy odrzucić zawiesinę, jeśli zawiera duże cząstki lub aglomeraty.

Przechowywanie produktu po przygotowaniu

Do natychmiastowego użytku

Zawiesinę produktu Azacitidine betapharm można przygotować bezpośrednio przed użyciem, a przygotowaną zawiesinę należy podać w ciągu 45 minut. Jeśli minęło powyżej 45 minut, należy odpowiednio usunąć przygotowaną zawiesinę i przygotować nową dawkę.

Do późniejszego użytku

Jeżeli produkt został przygotowany z wykorzystaniem nieschłodzonej wody do wstrzykiwań, przygotowaną zawiesinę należy umieścić w lodówce (od 2°C do 8°C) natychmiast po sporządzeniu i przechowywać w lodówce przez nie więcej niż 8 godzin. Jeśli minęło więcej niż 8 godzin przechowywania w lodówce, zawiesinę należy odpowiednio usunąć i przygotować nową dawkę.

Jeżeli produkt został przygotowany z wykorzystaniem schłodzonej (od 2°C-8°C) wody do wstrzykiwań, przygotowaną zawiesinę należy natychmiast po sporządzeniu umieścić w lodówce (od 2°C-8 °C) i przechowywać w lodówce przez nie więcej niż 22 godziny. Jeśli minęło więcej niż 22 godziny przechowywania w lodówce, zawiesinę należy odpowiednio usunąć i przygotować nową dawkę.

Przez maksymalnie 30 minut przed podaniem należy pozwolić strzykawce wypełnionej przygotowaną zawiesiną osiągnąć temperaturę od około 20°C-25°C. Jeśli minęło więcej niż 30 minut, zawiesinę należy odpowiednio usunąć i przygotować nową dawkę.

Obliczanie dawki indywidualnej

Całkowitą dawkę można obliczyć na podstawie powierzchni ciała (pc.) w następujący sposób:

$$\text{dawka całkowita} = \text{dawka (mg/m}^2\text{)} \times \text{pc. (m}^2\text{)}$$

Poniższa tabela stanowi jedynie przykład, jak oblicza się indywidualne dawki azacytydyny w oparciu o średnią wartość pc. wynoszącą 1,8 m².

Dawka mg/m ² (% zalecanej dawki początkowej)	Całkowita dawka w oparciu o wartość pc. 1,8 m ²	Liczba potrzebnych fiolek	Potrzebna całkowita objętość przygotowanej zawiesiny
75 mg/m ² (100%)	135 mg	2 fiolki	5,4 ml
37,5 mg/m ² (50%)	67,5 mg	1 fiolka	2,7 ml
25 mg/m ² (33%)	45 mg	1 fiolka	1,8 ml

Sposób podawania

Nie należy filtrować zawiesiny po sporządzeniu.

Przygotowany produkt Azacitidine betapharm należy wstrzyknąć podskórną (wprowadzić igłę pod kątem od 45-90°) przy użyciu igły 25 G w ramię, udo lub brzuch.

Dawki powyżej 4 ml należy wstrzykiwać w dwa różne miejsca.

Należy zmieniać miejsca wstrzyknięcia. Nowe wstrzyknięcia należy podawać przynajmniej 2,5 cm od poprzedniego miejsca i nigdy nie wstrzykiwać w miejsca drażliwe, zasiniaczone, zaczerwienione lub stwardniałe.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.