

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Azacitidin Mylan 25 mg/ml prášek pro injekční suspenzi

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje azacitidinum 100 mg. Po rekonstituci obsahuje jeden ml suspenze azacitidinum 25 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční suspenzi (prášek pro injekci).

Bílý lyofilizovaný prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Azacitidin Mylan je indikován k léčbě dospělých pacientů, kteří nejsou způsobilí k transplantaci hematopoetických kmenových buněk (haematopoietic stem cell transplantation, HSCT), s:

- myelodysplastickými syndromy (MDS) intermediárního rizika 2. stupně a vysokého rizika podle Mezinárodního prognostického skórovacího systému (International Prognostic Scoring System, IPSS),
- chronickou myelomonocytovou leukémií (CMML) s 10–29 % blastů v kostní dřeni bez myeloproliferativního onemocnění,
- akutní myeloidní leukémií (AML) s 20–30 % blastů a dysplazií ve více buněčných liniích, podle klasifikace Světové zdravotnické organizace (WHO),
- AML s > 30 % blastů v kostní dřeni podle klasifikace WHO.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Azacitidin Mylan má být zahájena a sledována lékařem zkušeným v používání chemoterapeutických látek. Pacienti musí být předlčeni antiemetiky proti nauze a zvracení.

Dávkování

Doporučená počáteční dávka pro první léčebný cyklus pro všechny pacienty bez ohledu na výchozí hematologické laboratorní hodnoty je 75 mg/m² plochy povrchu těla, podávaná denně subkutánní injekcí po dobu 7 dnů, po kterých následuje období 21 dnů bez podávání přípravku (28denní léčebný cyklus).

Doporučuje se, aby byli pacienti léčeni minimálně 6 cykly. Léčba by měla trvat tak dlouho, dokud je přínosem pro pacienta, nebo do progresu onemocnění.

Pacienty je třeba sledovat ohledně hematologické odpovědi/toxicity a renální toxicity (viz bod 4.4). Může být třeba odložit zahájení dalšího cyklu nebo snížit dávku, jak je popsáno níže.

Laboratorní testy

Před zahájením léčby a před každým léčebným cyklem se mají provést jaterní testy, stanovit hladina sérového kreatininu a sérového bikarbonátu. Kompletní krevní obraz se má vyšetřit před zahájením léčby a podle potřeby ke sledování odpovědi a toxicity, nejméně však před každým léčebným cyklem.

Úprava dávky z důvodu hematologické toxicity

Hematologická toxicita je definována jako nejnižší počet krevních buněk dosažený za daný cyklus (nadir), jestliže je počet trombocytů $\leq 50,0 \times 10^9/l$ a/nebo absolutní počet neutrofilů (Absolute Neutrophil Count, ANC) $\leq 1 \times 10^9/l$.

Úprava počtu je definována jako zvýšení počtu v buněčné linii (buněčných liniích), ve které (kterých) byla pozorována hematologická toxicita, o nejméně polovinu rozdílu mezi hodnotou nadir a výchozím počtem plus hodnota nadir (tj. počet krevních buněk při úpravě \geq hodnota nadir + $(0,5 \times [\text{výchozí hodnota} - \text{hodnota nadir}])$).

Pacienti bez snížených výchozích hodnot počtů krevních buněk (tj. počet leukocytů $\geq 3,0 \times 10^9/l$ a ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a počet trombocytů $\geq 75,0 \times 10^9/l$) před první léčbou

Jestliže je po léčbě přípravkem Azacitidin Mylan pozorována hematologická toxicita, má být následující cyklus léčby odložen až do doby, kdy se obnoví počet trombocytů a ANC. Jestliže je úprava počtu krevních buněk dosažena do 14 dnů, není třeba snížit dávku. Pokud však úprava nebyla dosažena do 14 dnů, musí být dávka snížena podle následující tabulky. Po úpravě dávky je třeba obnovit trvání cyklu na dobu 28 dnů.

Hodnota nadir		% dávky v dalším cyklu, jestliže úprava* nebyla dosažena do 14 dnů
ANC ($\times 10^9/l$)	Trombocyty ($\times 10^9/l$)	
$\leq 1,0$	$\leq 50,0$	50 %
$> 1,0$	$> 50,0$	100 %

*Úprava = počty krevních buněk \geq hodnota nadir + $(0,5 \times [\text{výchozí hodnota} - \text{hodnota nadir}])$

Pacienti se sníženými výchozími hodnotami počtů krevních buněk (tj. počet leukocytů $< 3,0 \times 10^9/l$ nebo ANC $< 1,5 \times 10^9/l$ nebo počet trombocytů $< 75,0 \times 10^9/l$) před první léčbou

Jestliže je po léčbě přípravkem Azacitidin Mylan snížení počtu leukocytů nebo ANC nebo trombocytů oproti původnímu počtu před léčbou ≤ 50 % nebo větší než 50 %, ale se zlepšením v diferenciaci některé buněčné linie, není třeba následující cyklus odkládat ani upravit dávku.

Jestliže je snížení počtu leukocytů nebo ANC nebo trombocytů větší než 50 % oproti původnímu počtu před léčbou a nedojde ke zlepšení v diferenciaci buněčných linií, má být následující cyklus léčby přípravkem Azacitidin Mylan odložen až do doby, kdy se obnoví počet trombocytů a ANC. Jestliže je úprava počtu krevních buněk dosažena do 14 dnů, není třeba snížit dávku. Pokud však úprava nebyla dosažena do 14 dnů, měla by být stanovena celularita kostní dřeně. Jestliže je celularita kostní dřeně > 50 %, není třeba upravit dávku. Jestliže je celularita kostní dřeně ≤ 50 %, je třeba odložit léčbu a snížit dávku podle následující tabulky:

Celularita kostní dřeně	% dávky v dalším cyklu, jestliže úprava nebyla dosažena do 14 dnů	
	Úprava* ≤ 21 dnů	Úprava* > 21 dnů
15–50 %	100 %	50 %
< 15 %	100 %	33 %

*Úprava = počty krevních buněk \geq hodnota nadir + $(0,5 \times [\text{výchozí hodnota} - \text{hodnota nadir}])$

Po úpravě dávky je třeba obnovit trvání cyklu na dobu 28 dnů.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Pro starší pacienty není doporučena žádná specifická úprava dávky. Protože u starších pacientů je vyšší pravděpodobnost snížené funkce ledvin, může být u nich vhodné sledovat funkci ledvin.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Pacientům s poruchou funkce ledvin lze přípravek Azacitidin Mylan podávat bez úpravy úvodní dávky (viz bod 5.2). Jestliže dojde k nevysvětlitelnému snížení hladin sérového bikarbonátu na méně než 20 mmol/l, je třeba v dalším cyklu snížit dávku o 50 %. Jestliže dojde k nevysvětlitelnému zvýšení

sérového kreatininu nebo dusíku močoviny v krvi (blood urea nitrogen, BUN) na ≥ 2 krát více než jsou výchozí hodnoty a nad horní hranici normy (upper limit of normal, ULN), má být další cyklus odložen až do doby návratu k normálním nebo výchozím hodnotám a dávka v dalším léčebném cyklu se má snížit o 50 % (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou funkce jater

Žádné cílené studie u pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny (viz bod 4.4). Pacienti s těžkou poruchou jater mají být pozorně sledováni ohledně výskytu nežádoucích účinků. U pacientů s poruchou funkce jater není před začátkem léčby doporučena žádná specifická úprava počáteční dávky; následné úpravy dávky mají být provedeny v závislosti na hematologických laboratorních hodnotách. Přípravek Azacitidin Mylan je kontraindikován u pacientů s pokročilými maligními nádory jater (viz body 4.3 a 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Azacitidin Mylan u dětí ve věku od 0 do 17 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Rekonstituovaný přípravek Azacitidin Mylan se podává subkutánní injekcí do horní části paže, stehna nebo břicha.

Místa vpichu injekce je třeba střídát. Další injekce je třeba podávat nejméně 2,5 cm od předchozího místa a nikdy ne do citlivého místa, do podlitiny, do zarudlého nebo zatvrdlého místa.

Suspenze se nesmí po rekonstituci filtrovat. Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Pokročilé maligní nádory jater (viz bod 4.4).

Kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hematologická toxicita

Léčba azacitidinem je spojena s výskytem anémie, neutropenie a trombocytopenie, zejména během prvních 2 cyklů (viz bod 4.8). Kompletní krevní obraz je třeba provádět podle potřeby ke sledování odpovědi a toxicity, nejméně však před každým léčebným cyklem. Po podání doporučené dávky pro první cyklus se další dávka pro následující cykly může snížit nebo se její podání může odložit v závislosti na hodnotách nadír a hematologické odpovědi (viz bod 4.2). Pacienti musí být upozorněni, aby okamžitě hlásili výskyt horečky. Pacientům i lékařům se také doporučuje, aby si všimli jakýchkoli známek a příznaků krvácení.

Porucha funkce jater

Žádné cílené studie u pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny. U pacientů s vysokou nádorovou zátěží z důvodu metastatického onemocnění bylo během léčby azacitidinem hlášeno progresivní hepatální kóma i smrt, a to obzvlášť u pacientů s výchozí hodnotou sérového albuminu < 30 g/l. Azacitidin je kontraindikován u pacientů s pokročilými maligními nádory jater (viz bod 4.3).

Porucha funkce ledvin

U pacientů léčených intravenózně azacitidinem v kombinaci s dalšími chemoterapeutickými přípravky byly hlášeny renální abnormality počínaje zvýšenou hladinou sérového kreatininu až po selhání ledvin a úmrtí. U 5 pacientů s chronickou myeloidní leukémií (CML), léčených azacitidinem a etoposidem, se navíc vyvinula renální tubulární acidóza, definovaná jako pokles hladiny sérového bikarbonátu na < 20 mmol/l ve spojení s alkalickou močí a hypokalémií (sérový draslík < 3 mmol/l). Jestliže dojde

k nevysvětlitelnému snížení hladiny sérového bikarbonátu (< 20 mmol/l) nebo ke zvýšení hladiny sérového kreatininu nebo BUN, je třeba dávku snížit nebo její podání odložit (viz bod 4.2).

Pacienti mají být poučeni, že je nezbytné neprodleně nahlásit vznik oligurie a anurie ošetřujícímu lékaři.

Přestože nebyly zaznamenány žádné klinicky významné rozdíly ve frekvenci nežádoucích účinků u pacientů s normální funkcí ledvin ve srovnání s pacienty s poruchou funkce ledvin, je nutné u pacientů s poruchou funkce ledvin pozorně sledovat toxicitu, protože azacitidin a/nebo jeho metabolity jsou vylučovány zejména ledvinami (viz bod 4.2).

Laboratorní testy

Před zahájením léčby a před každým léčebným cyklem se mají provést jaterní testy, stanovit hladina sérového kreatininu a sérového bikarbonátu. Kompletní krevní obraz se má provádět před zahájením léčby a podle potřeby ke sledování odpovědi a toxicity, nejméně však před každým léčebným cyklem, viz také bod 4.8.

Onemocnění srdce a plic

Pacienti s anamnézou těžkého městnavého srdečního selhání, klinicky nestabilního srdečního onemocnění nebo onemocnění plic byli z pivotních registračních studií (AZA PH GL 2003 CL 001 a AZA-AML-001) vyřazeni, a proto nebyla u těchto pacientů stanovena bezpečnost a účinnost azacitidinu. Nedávné údaje z klinické studie u pacientů se známou anamnézou kardiovaskulárního nebo plicního onemocnění prokázaly významně zvýšený výskyt srdečních příhod v souvislosti s azacitidinem (viz bod 4.8). Z toho důvodu je doporučeno při předepisování azacitidinu těmto pacientům postupovat s obezřetností.

Před léčbou a v průběhu léčby je třeba zvážit kardiopulmonální vyšetření.

Nekrotizující fasciitida

U pacientů léčených azacitidinem byla hlášena nekrotizující fasciitida včetně případů s fatálním průběhem. U pacientů, u kterých se rozvine nekrotizující fasciitida, se má ukončit terapie azacitidinem a urychleně zahájit vhodná léčba.

Syndrom nádorového rozpadu

U pacientů s vysokým nádorovým zatížením před započítím léčby je riziko vzniku syndromu nádorového rozpadu.

Tyto pacienty je třeba pozorně sledovat a přijmout příslušná opatření.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Na základě *in vitro* údajů se metabolismus azacitidinu nezdá být zprostředkován izoenzymy cytochromu P450 (CYP), UDP-glukuronosyltransferázou (UGT), sulfotransferázou (SULT) a glutathiontransferázou (GST); interakce spojené s těmito metabolickými enzymy *in vivo* se proto považují za nepravděpodobné.

Klinicky významné inhibiční nebo indukční účinky azacitidinu na enzymy cytochromu P450 jsou nepravděpodobné (viz bod 5.2).

Žádné cílené klinické studie lékových interakcí s azacitidinem nebyly provedeny.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku a muži musí používat během léčby a ještě 3 měsíce po ukončení terapie účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání azacitidinu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na myších prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Na základě výsledků studií na zvířatech a mechanismu účinku by azacitidin neměl být používán během těhotenství, zejména během prvního trimestru, pokud to není nezbytně nutné. V každém individuálním případě je nutné zvážit přínosy léčby oproti možnému riziku pro plod.

Kojení

Není známo, zda se azacitidin nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Z důvodu potenciálních závažných nežádoucích účinků na kojené dítě je kojení během léčby azacitidinem kontraindikováno.

Fertilita

Údaje o účincích azacitidinu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. U zvířat byly při použití azacitidinu zdokumentovány nežádoucí účinky na fertilitu samců (viz bod 5.3). Muže je třeba upozornit, aby po dobu léčby nepočali dítě a používali během léčby a ještě 3 měsíce po ukončení terapie účinnou antikoncepci. Před zahájením léčby se má mužům doporučit, aby se informovali o možnosti uchování spermatu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Azacitidin má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při používání azacitidinu byla hlášena únava. Z tohoto důvodu je doporučena při řízení nebo obsluhování strojů opatrnost.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Dospělá populace s MDS, CMML a AML (20–30 % blastů v kostní dřeni)

Nežádoucí účinky považované za možné nebo pravděpodobně související s podáváním azacitidinu se objevily u 97 % pacientů.

Nejčastěji zaznamenané závažné nežádoucí účinky v pivotní studii (AZA PH GL 2003 CL 001), které byly rovněž hlášeny v podpůrných studiích (CALGB 9221 a CALGB 8921), zahrnují febrilní neutropenii (8 %) a anémii (2,3 %). Další závažné nežádoucí účinky z těchto 3 studií zahrnují infekce, jako je neutropenická seps (0,8 %) a pneumonie (2,5 %) (některé s fatálními následky), trombocytopenii (3,5 %), hypersenzitivní reakce (0,25 %) a případy krvácení (např. cerebrální krvácení [0,5 %], gastrointestinální krvácení [0,8 %] a intrakraniální krvácení [0,5 %]).

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v souvislosti s léčbou azacitidinem byly hematologické reakce (71,4 %) zahrnující trombocytopenii, neutropenii a leukopenii (obvykle stupně 3–4), gastrointestinální příhody (60,6 %) zahrnující nauzeu, zvracení (obvykle stupně 1–2) nebo reakce v místě vpichu injekce (77,1 %, obvykle stupně 1–2).

Dospělá populace ve věku 65 let nebo více s AML s > 30 % blastů v kostní dřeni

Nejčastěji zaznamenané závažné nežádoucí účinky (≥ 10 %) ve studii AZA-AML-001 v léčebné skupině s azacitidinem zahrnují febrilní neutropenii (25,0 %), pneumonii (20,3 %) a pyrexii (10,6 %). Další, méně často hlášené závažné nežádoucí účinky v léčebné skupině s azacitidinem zahrnují sepsi (5,1 %), anémii (4,2 %), neutropenickou sepsi (3,0 %), infekci močových cest (3,0 %), trombocytopenii (2,5 %), neutropenii (2,1 %), celulitidu (2,1 %), závrať (2,1 %) a dyspnoe (2,1 %).

Nejčastěji hlášené (≥ 30 %) nežádoucí účinky v souvislosti s léčbou azacitidinem byly gastrointestinální nežádoucí účinky zahrnující zácpu (41,9 %), nauzeu (39,8 %) a průjem (36,9 %), (obvykle stupně 1–2), celkové poruchy a reakce v místě aplikace zahrnující pyrexii (37,7 %; obvykle stupně 1–2) a hematologické nežádoucí účinky zahrnující febrilní neutropenii (32,2 %) a neutropenii (30,1 %), (obvykle stupně 3–4).

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Tabulka 1 níže obsahuje nežádoucí účinky související s léčbou azacitidinem zaznamenané v hlavních klinických studiích s MDS a AML a během sledování po uvedení léku na trh.

Četnosti jsou definovány následujícím způsobem: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Nežádoucí účinky jsou v níže uvedené tabulce zařazeny podle nejvyšší frekvence, ve které byly pozorovány v kterékoli z hlavních klinických studií.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky hlášené u pacientů s MDS nebo AML léčených azacitidinem (v klinických studiích a po uvedení léku na trh)

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Infekce a infestace	pneumonie* (zahrnující bakteriální, virovou a mykotickou), nasofaryngitida	seps* (zahrnující bakteriální, virovou a mykotickou), neutropenická seps*, infekce dýchacích cest (zahrnuje infekci horních cest dýchacích a bronchitidu), infekce močových cest, celulitida (flegmóna), divertikulitida, orální mykotická infekce, sinusitida, faryngitida, rinitida, herpes simplex, kožní infekce			nekrotizující fasciitida*
Poruchy krve a lymfatického systému	febrilní neutropenie*, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie, anémie	pancytopenie*, selhání kostní dřeně			
Poruchy imunitního systému			hypersenzitivní reakce		
Poruchy metabolismu a výživy	anorexie, snížená chuť k jídlu, hypokalémie	dehydratace		Syndrom nádorového rozpadu	
Psychiatrické poruchy	insomnie	stav zmatenosti, úzkost			

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy nervového systému	závrať, bolest hlavy	intrakraniální krvácení*, synkopa, somnolence, letargie			
Poruchy oka		krvácení do oka, krvácení do spojivek			
Srdeční poruchy		perikardiální výpotek	perikarditida		
Cévní poruchy		hypotenze*, hypertenze, ortostatická hypotenze, hematom			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	dyspnoe, epistaxe	pleurální efuze, námahová dyspnoe, faryngolaryngeální bolest		intersticiální plicní onemocnění	
Gastrointestinální poruchy	průjem, zvracení, zácpa, nauzea, bolest břicha (zahrnuje bolest horní části břicha a abdominální diskomfort)	gastrointestinální krvácení* (včetně krvácení z dutiny ústní), hemoroidální krvácení, stomatitida, krvácení dásní, dyspepsie			
Poruchy jater a žlučových cest			selhání jater*, progresivní hepatální kóma		
Poruchy kůže a podkožní tkáně	petechie, pruritus (včetně generalizovaného), vyrážka, ekchymóza	purpura, alopecie, kopřivka, erytém, makulární vyrážka	akutní febrilní neutrofilní dermatóza, pyoderma gangrenosum		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	artralgie, muskuloskeletální bolest (zahrnuje bolest zad, kostí a bolest v končetině)	svalové křeče, myalgie			
Poruchy ledvin a močových cest		selhání ledvin*, hematurie, zvýšená hladina sérového kreatininu	renální tubulární acidóza		

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	pyrexie*, únava, astenie, bolest na hrudi, erytém v místě vpichu injekce, bolest v místě vpichu injekce, reakce v místě vpichu injekce (nespecifikovaná)	podlitina, hematom, indurace, vyrážka, svědění, zánět, změny barvy kůže, tvorba uzlíků a krvácení (v místě vpichu), malátnost, zimnice, krvácení v místě katetru		nekróza v místě vpichu	
Vyšetření	pokles tělesné hmotnosti				

* = vzácně byly hlášeny případy s fatálním průběhem

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hematologické nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášené ($\geq 10\%$) hematologické nežádoucí účinky související s léčbou azacitidinem zahrnují anémii, trombocytopenii, neutropenii, febrilní neutropenii a leukopenii; obvykle stupně 3 nebo 4. Větší riziko vzniku těchto příhod je během prvních 2 cyklů, potom se u pacientů s úpravou hematologické funkce objevují s menší četností.

Většina hematologických nežádoucích účinků byla kontrolována rutinním sledováním kompletního krevního obrazu a, podle potřeby, pozdějším podáním azacitidinu v dalším cyklu, profylaktickým podáním antibiotik a/nebo podpůrnou léčbou růstovým faktorem (např. G-CSF) v případě neutropenie, a transfuzemi v případě anémie nebo trombocytopenie.

Infekce

Myelosuprese může vést k neutropenii a zvýšenému riziku infekce. U pacientů léčených azacitidinem byly hlášeny závažné nežádoucí účinky, jako například sepse, zahrnující neutropenickou sepsi, a pneumonie, některé s fatálními následky. Infekce mohou být léčeny pomocí antiinfektiv spolu s podpůrnou léčbou růstovým faktorem (např. G-CSF) v případě neutropenie.

Krvácení

U pacientů používajících azacitidin se může objevit krvácení. Byly hlášeny závažné nežádoucí účinky, jako například gastrointestinální krvácení a intrakraniální krvácení. U pacientů je nutné sledovat známky a příznaky krvácení, a to zejména u pacientů s dříve existující nebo s léčbou související trombocytopenií.

Hypersenzitivita

U pacientů léčených azacitidinem byly hlášeny závažné hypersenzitivní reakce. V případě reakcí podobných anafylaktickým reakcím je třeba léčbu azacitidinem okamžitě přerušit a zahájit příslušnou symptomatickou léčbu.

Nežádoucí účinky na kůži a podkoží

Většina nežádoucích účinků na kůži a podkoží souvisela s místem vpichu injekce. Žádný z těchto nežádoucích účinků nevedl v pivotních studiích k přerušení léčby azacitidinem, nebo ke snížení dávek azacitidinu. Většina nežádoucích účinků se objevila v prvních 2 cyklech s tendencí snižování četnosti v dalších cyklech. Nežádoucí účinky podkoží, jako je vyrážka/zánět/svědění v místě vpichu injekce, vyrážka, erytém a kožní léze mohou vyžadovat doprovodnou léčbu dalšími léčivými přípravky, například antihistaminiky, kortikosteroidy a nesteroidními protizánětlivými léčivými přípravky (NSAID). Tyto kožní reakce je nutné odlišit od infekcí měkkých tkání, které se občas vyskytnou v místě vpichu injekce. Po uvedení přípravku na trh byly při podávání azacitidinu hlášeny infekce

měkkých tkání, zahrnující infekční celulitidu (flegmóna) a nekrotizující fasciitidu, které ve vzácných případech vedly k úmrtí. Informace o klinické kontrole nežádoucích účinků infekčního charakteru jsou uvedeny v bodě 4.8 Infekce.

Gastrointestinální nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášené gastrointestinální nežádoucí účinky v souvislosti s léčbou azacitidinem zahrnují zácpu, průjem, nauzeu a zvracení. Tyto nežádoucí účinky byly léčeny symptomaticky antiemetiky v případě nauzey a zvracení, protiprůjmovými přípravky v případě průjmu a laxativy a/nebo přípravky na změkčení stolice v případě zácpy.

Nežádoucí účinky na ledviny

U pacientů léčených azacitidinem byly hlášeny renální abnormality v rozsahu od zvýšení hladiny sérového kreatininu a hematurie po renální tubulární acidózu, selhání ledvin a úmrtí (viz bod 4.4).

Nežádoucí účinky na játra

U pacientů s rozsáhlou nádorovou zátěží způsobenou metastatickým rozsevem byl vzácně v průběhu léčby azacitidinem zaznamenán výskyt jaterního selhání, progresivního jaterního kómatu a úmrtí (viz bod 4.4).

Srdeční příhody

Údaje z klinické studie umožňující účast pacientů se známou anamnézou kardiovaskulárního nebo plicního onemocnění prokázaly statisticky významný nárůst srdečních příhod u pacientů s nově diagnostikovanou akutní myeloidní leukémií léčenou azacitidinem (viz bod 4.4).

Starší populace

K dispozici je pouze omezené množství informací o použití azacitidinu u pacientů ve věku ≥ 85 let (se 14 [5,9 %] pacienty ve věku ≥ 85 let ve studii AZA-AML-001).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Během klinických studií byl hlášen jeden případ předávkování azacitidinem. Po jedné intravenózní dávce přibližně 290 mg/m², téměř 4násobku doporučené počáteční dávky, se u pacienta vyskytly průjem, nauzea a zvracení.

V případě předávkování je potřeba u pacienta sledovat krevní obraz, a je-li to nezbytné, podat podpůrnou léčbu. Na předávkování azacitidinem není známé žádné specifické antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, analoga pyrimidinu, ATC kód: L01BC07

Mechanismus účinku

Předpokládá se, že antineoplastické účinky azacitidinu se uskutečňují pomocí mnoha mechanismů zahrnujících cytotoxicitu na abnormální hematopoetické buňky v kostní dřeni a hypometylací DNA. Cytotoxický účinek azacitidinu může být výsledkem řady mechanismů, včetně inhibice DNA, RNA a proteinové syntézy, inkorporace do RNA a DNA a aktivace drah vedoucích k poškození DNA. Neproliferující buňky jsou na azacitidin relativně necitlivé. Inkorporace azacitidinu do DNA má za následek deaktivaci DNA metyltransferáz, což vede k hypometylací DNA.

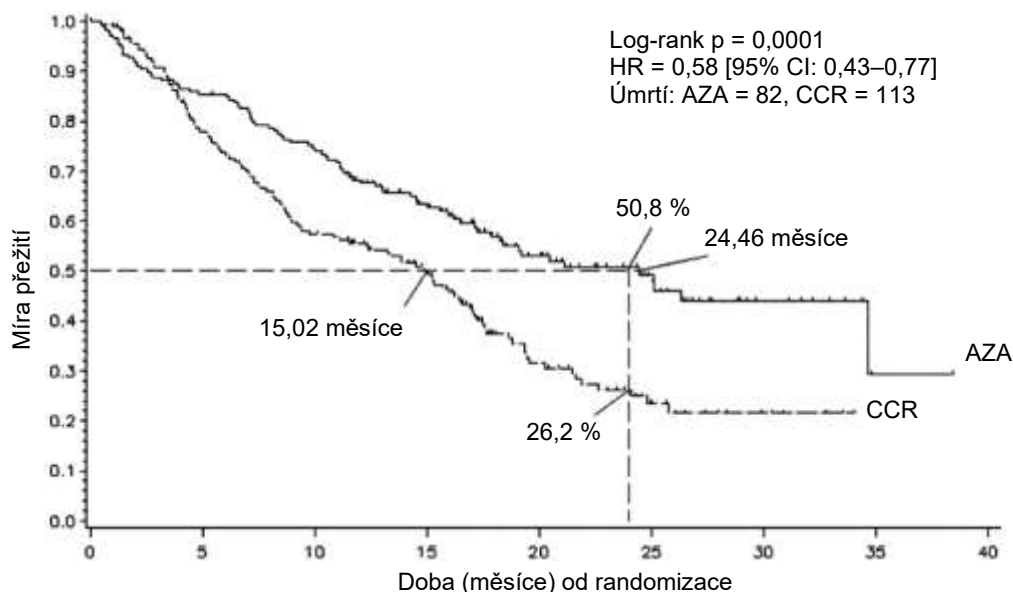
Hypometylace DNA aberantně metylovaných genů zapojených do regulace normálního buněčného cyklu, diferenciace a dráhy buněčné smrti mohou mít za následek opětovnou exprimaci genů a obnovení tumor-supresních funkcí vůči nádorovým buňkám. Relativní význam hypometylace DNA oproti cytotoxicitě nebo jiným účinkům azacitidinu na klinické výsledky nebyl stanoven.

Klinická účinnost a bezpečnost

Dospělá populace (MDS, CMML a AML [20–30 % blastů v kostní dřeni])

Účinnost a bezpečnost azacitidinu byly studovány v mezinárodní, multicentrické, kontrolované, otevřené, randomizované, komparativní studii fáze 3 s paralelními skupinami (AZA PH GL 2003 CL 001) u dospělých pacientů s: myelodysplastickými syndromy (MDS) intermediárního rizika 2. stupně a vysokého rizika podle mezinárodního prognostického skórovacího systému (IPSS), refrakterní anémii s nadbytkem blastů (Refractory Anaemia with Excess Blasts, RAEB), refrakterní anémii s nadbytkem blastů v transformaci (Refractory Anaemia with Excess Blasts in Transformation, RAEB-T) a modifikovanou chronickou myelomonocytovou leukémií (mCMML) podle francouzsko-americko-britského klasifikačního systému (FAB). Pacienti s RAEB-T (21–30 % blastů) jsou nyní podle aktuálního klasifikačního systému WHO považováni za pacienty s akutní myeloidní leukémií (AML). Léčba azacitidinem spolu s nejlepší podpůrnou léčbou (Best Supportive Care, BSC) (n = 179) byla porovnáována s konvenčními režimy léčby (Conventional Care Regimens, CCR). CCR se skládaly ze samostatné BSC (n = 105), léčby cytarabinem v nízkých dávkách spolu s BSC (n = 49) nebo standardní indukční chemoterapie spolu s BSC (n = 25). Před randomizací byli pacienti svými lékaři předrozděleni do jedné ze tří skupin CCR. Pokud nebyli pacienti randomizováni do skupiny s azacitidinem, obdrželi tuto předem zvolenou léčbu. Jedním z kritérií pro zařazení do studie byl požadavek, aby pacienti měli výkonnostní stav ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) 0–2. Pacienti se sekundárním MDS byli ze studie vyloučeni. Primárním cílovým parametrem účinnosti ve studii byla celková doba přežití. Azacitidin byl podáván v subkutánní dávce 75 mg/m² denně po dobu 7 dnů, po kterých následovalo období bez podávání přípravku 21 dnů (28denní léčebný cyklus), s mediánem 9 cyklů (rozmezí = 1–39) a průměrem 10,2 cyklu. Medián věku populace všech randomizovaných pacientů (intent to treat, ITT) byl 69 let (rozmezí 38 až 88 let).

V ITT analýze 358 pacientů (179 léčených azacitidinem a 179 CCR) byla léčba azacitidinem spojena s mediánem doby přežití 24,46 měsíce oproti 15,02 měsíce u pacientů léčených CCR, rozdíl byl 9,4 měsíce, se stratifikovanou log-rank p-hodnotou 0,0001. Poměr rizika pro léčebný efekt byl 0,58 (95% CI: 0,43; 0,77). Četnost dvouletého přežívání byla 50,8 % u pacientů léčených azacitidinem oproti 26,2 % u pacientů léčených CCR (p < 0,0001).



Počet s rizikem									
AZA	179	152	130	85	52	30	10	1	0
CCR	179	132	95	69	32	14	5	0	0

LEGENDA: AZA = azacitidin; CCR = konvenční režimy léčby; CI = interval spolehlivosti (confidence interval); HR = poměr rizik (hazard ratio)

Prínosy léčby azacitidinem k době přežití byly konzistentní bez ohledu na druh léčby CCR (samotná BSC, léčba cytarabinem v nízkých dávkách spolu s BSC nebo standardní indukční chemoterapie spolu s BSC) v kontrolní skupině.

Při analýze cytogenetických podskupin podle IPSS byly pozorovány podobné výsledky mediánu celkové doby přežití ve všech skupinách (s příznivou, intermediální, nepříznivou cytogenetikou, včetně monozomie 7).

V analýzách věkových podskupin bylo ve všech skupinách (< 65 let, ≥ 65 let a ≥ 75 let) pozorováno zvýšení mediánu celkové doby přežití.

Léčba azacitidinem byla spojena s mediánem doby do úmrtí nebo transformace na AML 13,0 měsíce oproti 7,6 měsíce u pacientů s léčbou CCR, tj. zlepšení o 5,4 měsíce se stratifikovanou log-rank p-hodnotou 0,0025.

Léčba azacitidinem byla také spojena se snížením výskytu cytopenie a s ní souvisejících příznaků. Léčba azacitidinem vedla ke snížení potřeby transfuzí erytrocytů a trombocytů. Z pacientů ve skupině léčené azacitidinem, kteří byli na počátku studie závislí na transfuzi erytrocytů, se 45 % z těchto pacientů stalo během léčby nezávislými na transfuzi, v porovnání s 11,4 % pacientů v kombinovaných skupinách CCR (statisticky významný ($p < 0,0001$) rozdíl 33,6 % (95% CI: 22,4; 44,6)). U pacientů zpočátku závislých na transfuzi erytrocytů, kteří se stali nezávislými, byl medián doby trvání nezávislosti na transfuzi ve skupině s azacitidinem 13 měsíců.

Odpověď na léčbu byla hodnocena zkoušejícím nebo nezávislou hodnotící komisí (Independent Review Committee, IRC). Celková odpověď (kompletní remise [CR] + částečná remise [PR]) stanovená zkoušejícím byla 29 % ve skupině s azacitidinem a 12 % v kombinované skupině CCR ($p = 0,0001$). Celková odpověď (CR + PR) ve studii AZA PH GL 2003 CL 001, stanovená IRC, byla 7 % (12/179) ve skupině s azacitidinem a 1 % (2/179) v kombinované skupině CCR ($p = 0,0113$). Rozdíly v hodnocení odpovědi mezi IRC a zkoušejícím jsou následkem kritérií mezinárodní pracovní skupiny (International Working Group, IWG), která požadují zlepšení počtu buněk v periferní krvi a udržení tohoto zlepšení po dobu alespoň 56 dnů. Přínos k době přežití byl prokázán i u pacientů, u kterých nebyla docílena kompletní/částečná odpověď na léčbu azacitidinem. Zlepšení hematologických hodnot (větší nebo menší) bylo dosaženo podle hodnocení IRC u 49 % pacientů léčených azacitidinem v porovnání s 29 % pacientů v kombinované skupině CCR ($p < 0,0001$).

U pacientů s jednou nebo více cytogenetickými abnormalitami na počátku studie bylo procento pacientů s velkou cytogenetickou odpovědí podobné ve skupině s azacitidinem a v kombinované skupině CCR. Malá cytogenetická odpověď byla statisticky významně ($p = 0,0015$) vyšší ve skupině s azacitidinem (34 %) v porovnání s kombinovanou skupinou CCR (10 %).

Dospělá populace ve věku 65 let nebo více s AML s > 30 % blastů v kostní dřeni

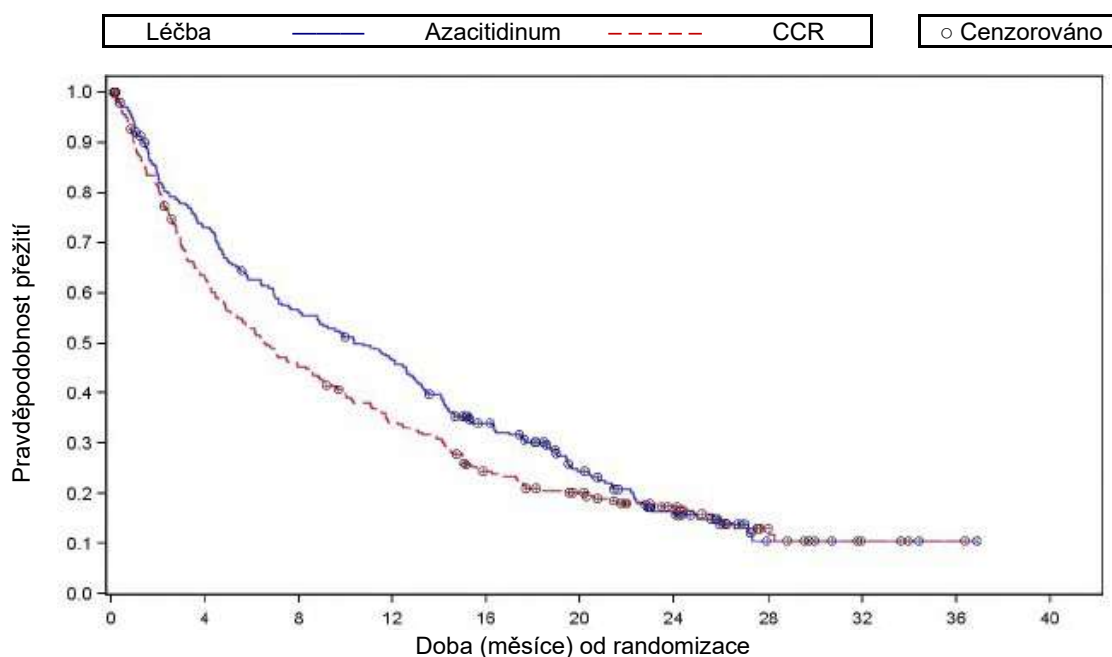
Níže uvedené výsledky představují populaci všech randomizovaných pacientů (ITT) ve studii AZA-AML-001 (pro schválenou indikaci viz bod 4.1).

Účinnost a bezpečnost azacitidinu byly studovány v mezinárodní, multicentrické, kontrolované, otevřené studii fáze 3 s paralelními skupinami u pacientů ve věku 65 let a více, u kterých byla nově diagnostikovaná AML de novo nebo sekundární AML s > 30 % blastů v kostní dřeni podle klasifikace WHO, kteří nebyli vhodní k HSCT. Azacitidin spolu s BSC ($n = 241$) byly srovnávány s CCR. CCR se skládaly ze samostatné BSC ($n = 45$), léčby cytarabinem v nízkých dávkách spolu s BSC ($n = 158$) nebo standardní intenzivní chemoterapie cytarabinem a antracyklinem spolu s BSC ($n = 44$). Před randomizací byli pacienti svými lékaři předrozděleni do jedné ze tří skupin CCR. Pokud nebyli pacienti randomizováni do skupiny s azacitidinem, dostávali předem zvolenou léčbu. Jedním z kritérií pro zařazení do studie byl požadavek, aby pacienti měli výkonnostní stav ECOG 0–2 a střední nebo nepříznivý rizikový profil cytogenetických abnormalit. Primárním cílovým parametrem účinnosti ve studii byla celková doba přežití.

Azacitidin byl podáván v subkutánní dávce 75 mg/m²/den po dobu 7 dnů, po kterých následovalo období bez podávání přípravku 21 dnů (28denní léčebný cyklus), s mediánem 6 cyklů (rozmezí: 1 až 28) u pacientů se samostatnou BSC byl medián 3 cykly (rozmezí: 1 až 20), u pacientů s cytarabinem v nízkých dávkách byl medián 4 cykly (rozmezí: 1 až 25) a u pacientů podstupujících standardní intenzivní chemoterapii byl medián 2 cykly (rozmezí: 1 až 3, indukční cyklus spolu s 1 nebo 2 konsolidačními cykly).

Jednotlivé parametry na počátku studie byly u skupiny s azacitidinem a u skupiny s CCR srovnatelné. Medián věku subjektů byl 75,0 let (rozmezí: 64 až 91 let), 75,2 % byli běloši a 59,0 % byli muži. Na počátku studie bylo 60,7 % klasifikováno jako AML jinak nespecifikovaná, 32,4 % AML se změnami spojenými s myelodysplazií, 4,1 % myeloidní novotvary spojené s terapií a 2,9 % AML s rekurentními genetickými abnormalitami podle klasifikace WHO.

V ITT analýze 488 pacientů (241 léčených azacitidinem a 247 CCR) byla léčba azacitidinem spojena s mediánem doby přežití 10,4 měsíce oproti 6,5 měsíce u pacientů léčených CCR, rozdíl byl 3,8 měsíce, se stratifikovanou log-rank p-hodnotou 0,1009 (dvoustrannou). Poměr rizik pro léčebný efekt byl 0,85 (95% CI = 0,69; 1,03). Výskyt jednoletého přežívání byl 46,5 % u pacientů léčených azacitidinem oproti 34,3 % u pacientů léčených CCR.



Nestratifikovaný log-rank p = 0,0829, stratifikovaný log-rank p = 0,1009
 Medián přežití: azacitidin = 10,4 (8,0; 12,7), CCR = 6,5 (5,0; 8,6)
 Příhody N(%): azacitidin = 193 (80,1), CCR = 201 (81,4)
 Cenzorováno N(%): azacitidin = 48 (19,9), CCR = 46 (18,6)
 Nestratifikovaný HR = 0,84 [95% CI: 0,69–1,02], stratifikovaný HR = 0,85 [95% CI: 0,69–1,03]

Počet s rizikem

CCR	247	150	108	80	53	40	25	10	3	1	0
Azacitidinum	241	174	133	109	73	44	22	5	3	2	0

Coxův model proporcionálních rizik upravený pro předem specifikované výchozí prognostické faktory definovaný jako HR azacitidinu oproti CCR 0,80 (95% CI = 0,66; 0,99; p = 0,0355).

Kromě toho, i když cílem studie nebylo prokázat statisticky významný rozdíl při porovnání skupin léčených azacitidinem a předem vybraných skupin léčených CCR, bylo přežití pacientů léčených azacitidinem delší ve srovnání se zvolenou léčbou CCR – BSC samostatně, nízkou dávkou cytarabinu spolu s BSC a bylo podobné ve srovnání se standardní intenzivní chemoterapií spolu s BSC.

Ve všech předem specifikovaných podskupinách [věk (< 75 let a ≥ 75 let), pohlaví, rasa, výkonnostní stav ECOG (0 nebo 1 a 2), cytogenetický rizikový profil na počátku studie (střední a nepříznivý),

geografický region, klasifikace AML podle WHO (včetně AML se změnami souvisejícími s myelodysplazií), počet leukocytů na počátku studie ($\leq 5 \times 10^9/l$ a $> 5 \times 10^9/l$), počet blastů v kostní dřeni na počátku studie ($\leq 50\%$ a $> 50\%$) a MDS v anamnéze] byla zjištěna tendence k přínosu k celkovému přežití ve prospěch azacitidinu. V několika předem specifikovaných podskupinách dosáhl poměr rizika celkové doby přežití statistické významnosti, včetně pacientů s nepříznivým cytogenetickým rizikovým profilem, pacientů s AML se změnami spojenými s myelodysplazií, pacientů ve věku < 75 let, pacientek a pacientů bílé rasy.

Hematologická a cytogenetická odpověď na léčbu byla hodnocena výzkumným pracovníkem a IRC s podobnými výsledky. Výskyt celkové odpovědi (kompletní remise [CR] + kompletní remise s nekompletní úpravou počtu krvinek [CRi]) stanovená IRC byla 27,8 % ve skupině s azacitidinem a 25,1 % v kombinované skupině CCR ($p = 0,5384$). U pacientů, kteří dosáhli CR nebo CRi, byl medián doby remise 10,4 měsíce (95% CI = 7,2; 15,2) u subjektů s azacitidinem a 12,3 měsíce (95% CI = 9,0; 17,0) u subjektů s CCR. Přínos k přežití byl také prokázán u pacientů, kteří nedosáhli úplné odpovědi u azacitidinu ve srovnání s CCR.

Léčba azacitidinem vedla ke zlepšení počtů krvinek v periferní krvi a ke snížení potřeby transfuzí erytrocytů a trombocytů. Pokud subjekt podstoupil jednu transfuzi nebo více transfuzí erytrocytů, resp. trombocytů v průběhu 56 dnů (8 týdnů) před randomizací nebo v průběhu randomizace, byl na počátku studie považován za pacienta závislého na transfuzi erytrocytů nebo trombocytů. Pokud subjekt nepodstoupil žádnou transfuzi erytrocytů, resp. trombocytů v průběhu kterýchkoli z 56 po sobě následujících dnů období hlášení, byl v průběhu léčby považován za pacienta nezávislého na infuzi erytrocytů nebo trombocytů.

Z pacientů ve skupině léčené azacitidinem, kteří byli na počátku studie závislí na transfuzi erytrocytů, se 38,5 % (95% CI = 31,1; 46,2) z těchto pacientů stalo během léčby nezávislými na transfuzi erytrocytů, v porovnání s 27,6 % (95% CI = 20,9; 35,1) pacientů v kombinovaných skupinách CCR. U pacientů, kteří byli na počátku studie závislí na transfuzi erytrocytů a stali se v průběhu léčby nezávislými, byl medián doby trvání nezávislosti na transfuzi erytrocytů ve skupině s azacitidinem 13,9 měsíce a nebyl dosažen ve skupině CCR.

Z pacientů ve skupině léčené azacitidinem, kteří byli na počátku studie závislí na transfuzi trombocytů, se 40,6 % (95% CI = 30,9; 50,8) z těchto pacientů stalo během léčby nezávislými na transfuzi trombocytů, v porovnání s 29,3 % (95% CI = 19,7; 40,4) pacientů v kombinovaných skupinách CCR. U pacientů, kteří byli na počátku studie závislí na transfuzi trombocytů a stali se v průběhu léčby nezávislými, byl medián doby trvání nezávislosti na transfuzi trombocytů ve skupině s azacitidinem 10,8 měsíce a ve skupině CCR 19,2 měsíce.

Byla posuzována kvalita života v souvislosti se zdravím (health-related quality of life, HRQoL) za pomoci dotazníku týkajícího se kvality života Evropské organizace pro výzkum a léčbu onkologických onemocnění (European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire, EORTC QLQ-C30). Údaje HRQoL bylo možné analyzovat na podskupině celé populace studie. Přestože je analýza omezená, dostupné údaje naznačují, že pacienti v průběhu léčby azacitidinem nepozorují významné zhoršení kvality života.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po subkutánním podání jednorázové dávky 75 mg/m^2 se azacitidin rychle vstřebával s maximální plazmatickou koncentrací $750 \pm 403 \text{ ng/ml}$ po 0,5 h po aplikaci (první odběrový bod). Absolutní biologická dostupnost azacitidinu po subkutánním podání v porovnání s intravenózním podáním (jednorázové dávky 75 mg/m^2) byla přibližně 89 % na základě plochy pod křivkou (AUC).

Plocha pod křivkou a maximální plazmatická koncentrace (C_{max}) po subkutánním podání azacitidinu byly poměrně přibližně v dávkovém rozmezí 25 až 100 mg/m^2 .

Distribuce

Po intravenózně podané dávce byl průměrný objem distribuce 76 ± 26 l a systémová clearance byla 147 ± 47 l/h.

Biotransformace

Na základě *in vitro* údajů se metabolismus azacitidinu nezdá být zprostředkován izoenzymy cytochromu P450 (CYP), UDP-glukuronosyltransferázou (UGT), sulfotransferázou (SULT) a glutathiontransferázou (GST).

Azacitidin podléhá spontánní hydrolyze a deaminaci zprostředkované cytidindeaminázou. U S9 frakcí z lidských jater probíhala tvorba metabolitů nezávisle na NADPH, což naznačuje, že metabolismus azacitidinu nebyl zprostředkován izoenzymy cytochromu P450. *In vitro* studie azacitidinu s kultivovanými lidskými hepatocyty naznačuje, že v koncentracích 1,0 μ M až 100 μ M (tj. až asi 30násobně vyšší než klinicky dosažitelné koncentrace) azacitidin neindukuje CYP 1A2, 2C19, 3A4 ani 3A5. Ve studiích hodnotících inhibici sady izoenzymů P450 (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4) azacitidin v koncentracích až do 100 μ M nezpůsobil inhibici. Z tohoto důvodu je indukce či inhibice CYP enzymů azacitidinem v klinicky dosažitelných plazmatických koncentracích nepravděpodobná.

Eliminace

Azacitidin se rychle ztrácí z plazmy s průměrným poločasem eliminace ($t_{1/2}$) 41 ± 8 minut po subkutánním podání. Po subkutánním podání 75 mg azacitidinu/m² jednou denně po dobu 7 dnů nedochází k žádné kumulaci. Hlavní cestou eliminace azacitidinu a/nebo jeho metabolitů je vylučování močí. Po intravenózním a subkutánním podání ¹⁴C-azacitidinu bylo 85, resp. 50 % podané radioaktivity zjištěno v moči, zatímco ve stolici to bylo < 1 %.

Zvláštní populace

Vlivy poruch funkce jater (viz bod 4.2), pohlaví, věku nebo rasy na farmakokinetické vlastnosti azacitidinu nebyly cíleně zkoumány.

Porucha funkce ledvin

Porucha funkce ledvin nemá žádný výrazný vliv na farmakokinetickou expozici azacitidinu po jednorázovém ani po opakovaném subkutánním podání. Po subkutánním jednorázovém podání dávky 75 mg/m² byly průměrné hodnoty expozice (AUC a C_{max}) u pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin zvýšené o 11–21 %, 15–27 %, respektive 41–66 %, ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. Expozice se však pohybovala ve stejném celkovém rozmezí expozic, jaké byly pozorovány u pacientů s normální funkcí ledvin. Azacitidin lze podávat pacientům s poruchou funkce ledvin bez počáteční úpravy dávek, pokud je u těchto pacientů sledována toxicita, protože azacitidin a/nebo jeho metabolity jsou vylučovány zejména ledvinami.

Farmakogenomika

Účinek známého polymorfizmu cytidindeaminázy na metabolismus azacitidinu nebyl cíleně zkoumán.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Azacitidin indukuje genové mutace a chromozomální aberace v bakteriálních a savčích buněčných systémech *in vitro*. Potenciální kancerogenita azacitidinu byla hodnocena u myši a potkanů. Azacitidin indukoval nádory hematopoetického systému u samic myši po intraperitoneálním podání 3krát týdně po dobu 52 týdnů. U myši, kterým byl podáván azacitidin intraperitoneálně po dobu 50 týdnů byl pozorován zvýšený výskyt nádorů v lymforetikulárním systému, plicích, mléčné žláze a kůži. Studie tumorogenity u potkanů odhalila zvýšený výskyt nádorů varlat.

Studie časně embryotoxicity u myši odhalily 44% četnost nitroděložní embryonální odúmrti (zvýšená resorpce) po jedné intraperitoneální injekci azacitidinu během organogeneze. Byly zjištěny vývojové abnormality mozku u myši po podání azacitidinu během uzavírání nebo před uzavřením tvrdého patra. U potkanů nezpůsobil azacitidin žádné nežádoucí účinky při podání v období před implantací, avšak v případě podání během organogeneze byl zřetelně embryotoxický. Fetální abnormality během

organogeneze u potkanů zahrnují: anomálie CNS (exencefalie/encefalokéla), anomálie končetin (mikromelie, pes equinovarus, syndaktylie, oligodaktylie) a další (mikroftalmie, mikrognatie, gastroschiza, edém, abnormality žeber).

Podání azacitidinu myším samcům před pářením s neléčenými samicemi mělo za následek snížení fertility a ztrátu potomstva během následného zárodečného a postnatálního vývoje.

Léčba samců potkanů způsobila snížení hmotnosti varlat a nadvarlat, snížení počtu spermií, snížení počtu březostí, zvýšení počtu abnormálních embryí a zvýšení ztráty embryí u oplodněných samic (viz bod 4.4).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol (E 421)

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička s práškem:

2 roky

Po rekonstituci

Jestliže je přípravek Azacitidin Mylan rekonstituován nechlazenou vodou pro injekci, pak byla prokázána chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím rekonstituovaného léčivého přípravku při pokojové teplotě 1 hodinu a při teplotě 2 °C až 8 °C 8 hodin.

Dobu použitelnosti rekonstituovaného léčivého přípravku je možné prodloužit rekonstitucí chlazenou (2 °C až 8 °C) vodou pro injekci. Jestliže se přípravek Azacitidin Mylan rekonstituoval chlazenou (2 °C až 8 °C) vodou pro injekci, byla prokázána chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím rekonstituovaného léčivého přípravku při teplotě 2 °C až 8 °C 22 hodin.

Z mikrobiologického hlediska má být rekonstituovaný přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele, a nesmí to být déle než 8 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C po rekonstituci nechlazenou vodou pro injekci, nebo 22 hodin po rekonstituci chlazenou (2 °C až 8 °C) vodou pro injekci.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z čirého, bezbarvého skla třídy I s šedou zátkou z halobutylové pryže a hliníkovým uzávěrem obsahující 100 mg azacitidinu.

Balení: 1 injekční lahvička a 7 injekčních lahviček.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Doporučení pro bezpečné zacházení

Přípravek Azacitidin Mylan je cytotoxický léčivý přípravek a jako u jiných potenciálně toxických látek je třeba při manipulaci a přípravě azacitidinové suspenze postupovat opatrně. Mají být aplikovány postupy ke správné manipulaci a likvidaci protinádorových léčivých přípravků. Jestliže se rekonstituovaný azacitidin dostane do kontaktu s kůží, okamžitě postižené místo pečlivě omyjte mýdlem a vodou. Pokud přijde do kontaktu se sliznicemi, vypláchněte pečlivě vodou.

Postup rekonstituce

Přípravek Azacitidin Mylan je nutno rekonstituovat vodou pro injekci. Dobu použitelnosti rekonstituovaného léčivého přípravku je možné prodloužit rekonstitucí chlazenou (2 °C až 8 °C) vodou pro injekci. Podrobnosti o uchování rekonstituovaného přípravku jsou uvedeny níže.

1. Je třeba si připravit následující pomůcky: injekční lahvičku (lahvičky) azacitidinu, injekční lahvičku (lahvičky) s vodou pro injekci, nesterilní chirurgické rukavice, alkoholové tampóny, 5ml injekční stříkačku (stříkačky) s jehlou (jehlami).
2. Natáhněte 4 ml vody pro injekci do stříkačky, ujistěte se, že jste nenasáli žádný vzduch.
3. Vpíchněte jehlu stříkačky obsahující 4 ml vody pro injekci skrz pryžový uzávěr injekční lahvičky s azacitidinem a vstříknete vodu pro injekci do injekční lahvičky.
4. Vyjměte stříkačku a jehlu. Injekční lahvičku je třeba rázně protřepat, až se utvoří rovnoměrná kalná suspenze. Po rekonstituci obsahuje jeden ml suspenze 25 mg azacitidinu (100 mg/4 ml). Rekonstituovaný přípravek je homogenní, kalná suspenze, bez sraženin. Pokud suspenze obsahuje velké částice nebo sraženiny, musí se zlikvidovat. Po rekonstituci suspenzi nefiltrujte, mohlo by dojít k odstranění léčivé látky. Je potřeba vzít v úvahu, že filtry jsou obsaženy v některých adaptérech, jehlách a uzavřených systémech; proto se tyto systémy nemají používat pro podání léčivého přípravku po rekonstituci.
5. Očistěte pryžový uzávěr a vpíchněte do injekční lahvičky novou stříkačku s jehlou. Injekční lahvičku je třeba otočit dnem vzhůru. Ujistěte se, že špička jehly je pod hladinou suspenze. Natáhněte píst zpět a odeberte množství léčivého přípravku potřebné pro správnou dávku. Ujistěte se, že jste nenasáli do stříkačky žádný vzduch. Vytáhněte jehlu se stříkačkou z injekční lahvičky a jehlu zlikvidujte.
6. Pevně připojte novou subkutánní jehlu (doporučuje se velikost 25 G) ke stříkačce. Do jehly se před injekcí nemá nasát žádná suspenze, aby se snížil výskyt lokálních reakcí v místě aplikace.
7. Pokud je třeba více než jedna injekční lahvička, zopakujte všechny výše uvedené kroky pro přípravu suspenze. U dávek vyžadujících více než jednu injekční lahvičku se má dávka rovnoměrně rozdělit, např. dávka 150 mg = 6 ml, 2 stříkačky, každá se 3 ml. Vzhledem k retenci v injekční lahvičce a v jehle nemusí být možné nasát veškerou suspenzi z injekční lahvičky.
8. Obsah stříkačky s dávkou se musí těsně před podáním resuspendovat. Před podáním se má stříkačka naplněná rekonstituovanou suspenzí nechat po dobu až 30 minut dosáhnout teploty přibližně 20 °C – 25 °C. Pokud je uplynulá doba delší než 30 minut, suspenze se musí náležitě zlikvidovat a připravit nová. Při resuspendaci otáčejte rázně stříkačku mezi dlaněmi, až vznikne jednolitá kalná suspenze. Pokud suspenze obsahuje velké částice nebo sraženiny, musí se zlikvidovat.

Uchování rekonstituovaného přípravku

Podmínky uchování tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

Výpočet jednotlivé dávky

Celková dávka podle plochy povrchu těla (body surface area, BSA) se vypočte následujícím způsobem:

$$\text{Celková dávka (mg)} = \text{dávka (mg/m}^2\text{)} \times \text{BSA (m}^2\text{)}$$

Následující tabulka je uvedena pouze jako příklad výpočtu jednotlivé dávky azacitidinu na základě průměrné hodnoty BSA 1,8 m².

Dávka mg/m ² (% doporučené počáteční dávky)	Celková dávka vycházející z BSA 1,8 m ²	Potřebný počet injekčních lahviček	Celkové potřebné množství rekonstituované suspenze
75 mg/m ² (100 %)	135 mg	2 injekční lahvičky	5,4 ml
37,5 mg/m ² (50 %)	67,5 mg	1 injekční lahvička	2,7 ml
25 mg/m ² (33 %)	45 mg	1 injekční lahvička	1,8 ml

Způsob podání

Rekonstituovaný přípravek Azacitidin Mylan se podává subkutánní injekcí (vpíchněte jehlu pod úhlem 45–90°), za použití jehly o velikosti 25 G, do horní části paže, do stehna nebo do břicha.

Dávky větší než 4 ml se mají aplikovat do dvou různých míst.

Místa vpichu injekce je třeba střídát. Další injekce je třeba podávat nejméně 2,5 cm od předchozího místa a nikdy ne do citlivého místa, do podlitiny, do zarudlého nebo zatvrdlého místa.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13, Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/20/1426/001
EU/1/20/1426/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Drehm Pharma GmbH
Hietzinger Hauptstraße 37
Wien, 1130, Rakousko

nebo

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe
Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352, Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Azacitidin Mylan 25 mg/ml prášek pro injekční suspenzi
azacitidinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje azacitidinum 100 mg. Po rekonstituci obsahuje jeden ml suspenze azacitidinum 25 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje mannitol.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro injekční suspenzi.
1 injekční lahvička – 100 mg

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtete příbalovou informaci.
Pouze k jednorázovému použití. Suspenzi před podáním rázně protřepte.
Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxické

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13, Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1426/001
EU/1/20/1426/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Azacitidin Mylan 25 mg/ml prášek pro injekční suspenzi
azacitidinum
subkutánní podání (s.c.)

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

100 mg

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Azacitidin Mylan 25 mg/ml prášek pro injekční suspenzi azacitidinum

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Azacitidin Mylan a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Azacitidin Mylan používat
3. Jak se přípravek Azacitidin Mylan používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Azacitidin Mylan uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Azacitidin Mylan a k čemu se používá

Co je přípravek Azacitidin Mylan

Přípravek Azacitidin Mylan je přípravek k léčbě nádorových onemocnění (rakoviny), který patří do skupiny léků zvaných antimetabolity. Přípravek Azacitidin Mylan obsahuje léčivou látku azacitidin.

K čemu se přípravek Azacitidin Mylan používá

Přípravek Azacitidin Mylan se používá u dospělých, kteří nemohou podstoupit transplantaci kmenových buněk, k léčbě:

- myelodysplastických syndromů (MDS) vyššího rizika.
- chronické myelomonocytové leukemie (CMML).
- akutní myeloidní leukemie (AML).

Jsou to onemocnění, která postihují kostní dřeň a mohou způsobit problémy s normální tvorbou krvinek.

Jak přípravek Azacitidin Mylan působí

Přípravek Azacitidin Mylan působí tak, že zamezuje růstu nádorových buněk. Azacitidin se vestavuje do genetického materiálu buněk (kyselina ribonukleová (RNA) a deoxyribonukleová (DNA)). Pravděpodobně působí tak, že mění způsob, jakým buňka zapíná a vypíná geny, a také tím, že narušuje tvorbu nové RNA a DNA. Předpokládá se, že tyto účinky upravují problémy se zráním a růstem mladých krvinek v kostní dřeni, které způsobují myelodysplastické poruchy, a zabijí nádorové buňky u leukemie.

Promluvte si se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, pokud máte jakékoli otázky týkající se působení přípravku Azacitidin Mylan nebo toho, proč Vám byl tento přípravek předepsán.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Azacitidin Mylan používat

Nepoužívejte přípravek Azacitidin Mylan

- jestliže jste alergický(á) na azacitidin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

- jestliže máte pokročilé nádorové onemocnění (rakovinu) jater.
- jestliže kojíte.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Azacitidin Mylan se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

- jestliže máte snížený počet krevních destiček, červených nebo bílých krvinek.
- jestliže máte onemocnění ledvin.
- jestliže máte onemocnění jater.
- jestliže jste někdy měl(a) onemocnění srdce, srdeční příhodu (infarkt), anebo jakékoli plicní onemocnění.

Krevní testy

Před zahájením léčby přípravkem Azacitidin Mylan a na začátku každého období léčby (nazývaného “cyklus”) Vám budou provedeny krevní testy. Tím se kontroluje, zda máte dostatek krevních buněk a zda játra a ledviny správně fungují.

Děti a dospívající

Přípravek Azacitidin Mylan se nedoporučuje pro použití u dětí a dospívajících do 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Azacitidin Mylan

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Přípravek Azacitidin Mylan může ovlivňovat účinek jiných léků. Některé léky mohou také ovlivnit účinek přípravku Azacitidin Mylan.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Těhotenství

Přípravek Azacitidin Mylan se nemá používat během těhotenství, protože může být škodlivý pro dítě. Během léčby přípravkem Azacitidin Mylan a ještě 3 měsíce po jejím ukončení používejte účinnou antikoncepci.

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud během léčby otěhotníte.

Kojení

Přípravek Azacitidin Mylan se nesmí používat v období kojení. Není známo, zda se tento přípravek vylučuje do lidského mateřského mléka.

Plodnost

Muži nemají po dobu léčby přípravkem Azacitidin Mylan počít dítě. Během léčby tímto přípravkem a ještě 3 měsíce po jejím ukončení používejte účinnou antikoncepci.

Informujte se u svého lékaře na možnost uchovat své sperma před zahájením této léčby.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neříd'te ani nepoužívejte nástroje nebo stroje, pokud pocítíte nežádoucí účinky, jako je únava.

3. Jak se přípravek Azacitidin Mylan používá

Před podáním přípravku Azacitidin Mylan Vám Váš lékař na začátku každého léčebného cyklu podá další lék, aby zabránil pocitu na zvracení a zvracení.

- Doporučená dávka přípravku je 75 mg na m² plochy povrchu těla. Lékař určí dávku tohoto přípravku v závislosti na Vašem celkovém stavu, tělesné výšce a hmotnosti. Lékař bude sledovat Váš vývoj a podle potřeby může dávku upravit.

- Přípravek Azacitidin Mylan se podává každý den po dobu jednoho týdne, potom následuje období 3 týdnů bez podávání přípravku. Tento “léčebný cyklus” se opakuje každé 4 týdny. Obvykle podstoupíte nejméně 6 léčebných cyklů.

Tento přípravek Vám podá lékař nebo zdravotní sestra jako injekci pod kůži (subkutánně). Injekce může být podána do stehna, břicha nebo horní části paže.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Informujte ihned svého lékaře, pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

- **Ospalost, třes, žloutenka, nadmuté břicho a snadná tvorba podlitin.** Toto mohou být příznaky selhání jater a mohou být život ohrožující.
- **Otoky nohou a chodidel, bolest zad, snížené močení, zvýšená žížeň, rychlý puls, závrať a pocit na zvracení, zvracení nebo snížená chuť k jídlu a pocity zmatenosti, neklidu nebo vyčerpání.** Toto mohou být příznaky selhání ledvin a mohou být život ohrožující.
- **Horečka.** Ta může být způsobena infekcí v důsledku sníženého počtu bílých krvinek, což může být život ohrožující.
- **Bolest na hrudi nebo dušnost, která může být doprovázena horečkou.** To může být způsobeno infekcí na plicích, označovanou jako “pneumonie”, a může být život ohrožující.
- **Krvácení.** Například krev ve stolici z důvodu krvácení do žaludku nebo střev nebo krvácení do hlavy. To mohou být příznaky nízkého počtu krevních destiček v krvi.
- **Dýchací potíže, otok rtů, svědění nebo vyrážka.** To může být způsobeno alergickou (hypersenzitivní) reakcí.

Další nežádoucí účinky zahrnují:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u více než 1 osoby z 10)

- Snížený počet červených krvinek (anémie). Můžete se cítit unavený(a) a slabý(á).
- Snížený počet bílých krvinek. To může být doprovázeno horečkou. Jste také více náchylný(á) k infekci.
- Nízký počet krevních destiček (trombocytopenie). Jste více náchylný(á) ke krvácení a tvorbě podlitin.
- Zápcha, průjem, pocit na zvracení, zvracení.
- Plicní infekce (pneumonie).
- Bolest na hrudi, dušnost.
- Únava (vyčerpání).
- Reakce v místě vpichu injekce včetně zarudnutí, bolesti nebo kožní reakce.
- Ztráta chuti k jídlu.
- Bolesti kloubů.
- Podlitiny.
- Vyrážka.
- Červené nebo purpurové skvrny pod kůží.
- Bolest břicha.
- Svědění.
- Horečka.
- Podráždění nosu nebo hrdla.
- Závrať.
- Bolest hlavy.
- Potíže se spaním (nespavost).

- Krvácení z nosu (epistaxe).
- Bolest svalů.
- Slabost (astenie).
- Ztráta tělesné hmotnosti.
- Nízká hladina draslíku v krvi.

Časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 10)

- Nitrolební krvácení.
- Infekce krve způsobená bakteriemi (sepsa). To může být způsobeno nízkou hladinou bílých krvinek v krvi.
- Selhání kostní dřeně. To může způsobit nízké hladiny červených a bílých krvinek a krevních destiček.
- Určitý typ anémie, kdy je snížen počet červených a bílých krvinek a krevních destiček.
- Infekce v moči.
- Virová infekce způsobující tvorbu oparů (herpes).
- Krvácení z dásní, krvácení do žaludku nebo střev, krvácení z konečníku způsobené hemeroidy (hemoroidální krvácení), krvácení do oka, podkožní krvácení nebo krvácení do kůže (modřiny).
- Krev v moči.
- Vředy v ústech a na jazyku.
- Změny kůže v místě vpichu injekce. To může zahrnovat otok, zatvrdnutí, podlitinu, krvácení do kůže (modřina), vyrážku, svědění a změny v barvě kůže.
- Zarudnutí kůže.
- Infekce kůže (infekční celulitida, zánět podkožního vaziva).
- Infekce v nosu a krku nebo bolest v hrdle.
- Zánět nebo zahlnění nosu nebo dutin (sinusitida).
- Vysoký nebo nízký krevní tlak (hypertenze nebo hypotenze).
- Dušnost při pohybu.
- Bolest v krku a oblasti hlasivek.
- Porucha trávení.
- Netečnost (letargie).
- Celkový pocit nemoci.
- Úzkost.
- Zmatenost.
- Ztráta vlasů.
- Selhání ledvin.
- Dehydratace.
- Bílý povlak pokrývající jazyk, vnitřní stranu tváře a někdy strop dutiny ústní (patro), dásně a mandle (plísňová infekce v dutině ústní).
- Mdloby.
- Pokles krevního tlaku ve vzpřímené poloze (ortostatická hypotenze) vedoucí k závratí při vstávání nebo zvedání do sedu.
- Spavost, ospalost (somnia).
- Krvácení v souvislosti se zavedeným katétrem (cévkou).
- Onemocnění postihující střeva, které může vést k horečce, zvracení a bolesti břicha (divertikulitida).
- Tekutina kolem plic (pleurální výpotek).
- Třesavka (zimnice).
- Svalové křeče.
- Vyvýšená svědivá vyrážka na kůži (kopřivka).
- Hromadění tekutiny kolem srdce (perikardiální výpotek).

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 osoby ze 100)

- Alergická (hypersenzitivní) reakce.
- Třes.
- Selhání jater.
- Velké, švestkově zbarvené, vystouplé, bolestivé skvrny na kůži doprovázené horečkou.

- Bolestivé vředy na kůži (pyoderma gangrenosum).
- Zánět osrdečníku (obalu okolo srdce) (perikarditida).

Vzácné nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 1 000)

- Suchý kašel.
- Bezbolestné otoky konečků prstů (paličkovité prsty).
- Syndrom nádorového rozpadu – metabolické komplikace, které se mohou objevit v průběhu léčby nádorového onemocnění a někdy i bez léčby. Tyto komplikace jsou způsobené produktem odumírajících nádorových buněk a mohou zahrnovat následující: změny chemického složení krve; zvýšené hodnoty draslíku, fosforu, kyseliny močové a snížené hodnoty vápníku v krvi, což vede ke změnám funkce ledvin, srdečního rytmu, záchvatům/křečím a někdy k úmrtí.

Není známo (z dostupných údajů nelze určit četnost výskytu)

- Infekce hlubších vrstev kůže, která se rychle šíří, přičemž dochází k poškození kůže a tkáně, a která může být život ohrožující (nekrotizující fasciitida).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Azacitidin Mylan uchovávat

Za uchovávání přípravku Azacitidin Mylan je zodpovědný Váš lékař, lékárník nebo zdravotní sestra. Oni také zodpovídají za přípravu a správnou likvidaci nespotebovaného přípravku Azacitidin Mylan.

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku injekční lahvičky a na krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neotevřené injekční lahvičky tohoto přípravku – nevyžadují žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Při okamžitém použití

Jakmile je suspenze připravena, musí být podána do 1 hodiny.

Při pozdějším použití

Jestliže je suspenze přípravku Azacitidin Mylan připravena za použití nechlazené vody pro injekci, musí se suspenze okamžitě po přípravě umístit do chladničky (2 °C – 8 °C). Zde je možné ji uchovávat maximálně 8 hodin.

Jestliže je suspenze přípravku Azacitidin Mylan připravena za použití vody pro injekci, která byla uchovávána v chladničce (2 °C – 8 °C), musí se suspenze okamžitě po přípravě umístit do chladničky (2 °C – 8 °C). Zde je možné ji uchovávat maximálně 22 hodin.

Před podáním se má suspenze nechat po dobu až 30 minut dosáhnout pokojové teploty (20 °C – 25 °C).

Jsou-li v suspenzi přítomné velké částice, je nutné suspenzi zlikvidovat.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Azacitidin Mylan obsahuje

- Léčivou látkou je azacitidinum. Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje azacitidinum 100 mg. Po rekonstituci ve 4 ml vody pro injekci obsahuje rekonstituovaná suspenze azacitidinum 25 mg/ml.
- Pomocnou látkou je mannitol (E421).

Jak přípravek Azacitidin Mylan vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Azacitidin Mylan je bílý prášek pro injekční suspenzi a dodává se ve skleněné injekční lahvičce, která obsahuje 100 mg azacitidinu. Balení obsahuje 1 nebo 7 injekčních lahviček.

Držitel rozhodnutí o registraci

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13, Irsko

Výrobce

Drehm Pharma GmbH
Hietzinger Hauptstraße 37
Wien, 1130, Rakousko

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe
Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352, Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Mylan Healthcare CZ, s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

Mylan Denmark ApS
Tel: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Mylan Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Norge

Mylan Healthcare Norge AS
Tel: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 993 6410

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
Tel: + 34 900 102 712

France

Mylan S.A.S
Tél : +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 (0) 87 1694982

Ísland

Icepharma hf
Tel: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Mylan s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Mylan Finland OY
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Doporučení pro bezpečné zacházení

Přípravek Azacitidin Mylan je cytotoxický léčivý přípravek a jako u jiných potenciálně toxických látek je třeba při manipulaci a přípravě azacitidinové suspenze postupovat opatrně. Mají být aplikovány postupy ke správné manipulaci a likvidaci protinádorových léčivých přípravků. Jestliže se rekonstituovaný azacitidin dostane do kontaktu s kůží, okamžitě postižené místo pečlivě omyjte mýdlem a vodou. Pokud přijde do kontaktu se sliznicemi, vypláchněte pečlivě vodou.

Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny níže (viz "Postup rekonstituce").

Postup rekonstituce

Přípravek Azacitidin Mylan je nutno rekonstituovat vodou pro injekci. Dobu použitelnosti rekonstituovaného léčivého přípravku je možné prodloužit rekonstitucí chlazenou (2 °C až 8 °C) vodou pro injekci. Podrobnosti o uchovávání rekonstituovaného přípravku jsou uvedeny níže.

1. Je třeba si připravit následující pomůcky:
injekční lahvičku (lahvičky) azacitidinu, injekční lahvičku (lahvičky) s vodou pro injekci, nesterilní chirurgické rukavice, alkoholové tampóny, 5ml injekční stříkačku (stříkačky) s jehlou (jehlami).
2. Natáhněte 4 ml vody pro injekci do stříkačky, ujistěte se, že jste nenasáli žádný vzduch.
3. Vpíchněte jehlu stříkačky obsahující 4 ml vody pro injekci skrz pryžový uzávěr injekční lahvičky s azacitidinem a vstříkněte vodu pro injekci do injekční lahvičky.
4. Vyjměte stříkačku a jehlu. Injekční lahvičku je třeba rázně protřepat, až se utvoří rovnoměrná kalná suspenze. Po rekonstituci obsahuje jeden ml suspenze 25 mg azacitidinu (100 mg/4 ml). Rekonstituovaný přípravek je homogenní, kalná suspenze, bez sraženin. Pokud suspenze obsahuje velké částice nebo sraženiny, musí se zlikvidovat. Po rekonstituci suspenzi nefiltrujte, mohlo by dojít k odstranění léčivé látky. Je potřeba vzít v úvahu, že filtry jsou obsaženy v některých adaptérech, jehlách a uzavřených systémech; proto se tyto systémy nemají používat pro podání léčivého přípravku po rekonstituci.
5. Očistěte pryžový uzávěr a vpíchněte do injekční lahvičky novou stříkačku s jehlou. Injekční lahvičku je třeba otočit dnem vzhůru. Ujistěte se, že špička jehly je pod hladinou suspenze. Natáhněte píst zpět a odeberte množství léčivého přípravku potřebné pro správnou dávku. Ujistěte se, že jste nenasáli do stříkačky žádný vzduch. Vytáhněte jehlu se stříkačkou z injekční lahvičky a jehlu zlikvidujte.
6. Pevně připojte novou subkutánní jehlu (doporučuje se velikost 25 G) ke stříkačce. Do jehly se před injekcí nemá nasát žádná suspenze, aby se snížil výskyt lokálních reakcí v místě aplikace.
7. Pokud je třeba více než jedna injekční lahvička, zopakujte všechny výše uvedené kroky pro přípravu suspenze. U dávek vyžadujících více než jednu injekční lahvičku se má dávka rovnoměrně rozdělit, např. dávka 150 mg = 6 ml, 2 stříkačky, každá se 3 ml. Vzhledem k retenci v injekční lahvičce a v jehle nemusí být možné nasát veškerou suspenzi z injekční lahvičky.
8. Obsah stříkačky s dávkou se musí těsně před podáním resuspendovat. Teplota suspenze v době podání injekce má být přibližně 20 °C – 25 °C. Při resuspendaci otáčejte rázně stříkačku mezi dlaněmi, až vznikne jednolitá kalná suspenze. Pokud suspenze obsahuje velké částice nebo sraženiny, musí se zlikvidovat.

Uchovávání rekonstituovaného přípravku

K okamžitému použití

Suspenzi přípravku Azacitidin Mylan je možné připravit těsně před použitím, ale rekonstituovaná suspenze se musí aplikovat během 1 hodiny. Pokud je uplynulá doba delší než 1 hodina, rekonstituovaná suspenze se musí náležitě zlikvidovat a připravit nová.

Pro pozdější použití

Jestliže je k rekonstituci použita nechlazená voda pro injekci, musí se rekonstituovaná suspenze okamžitě uchovat v chladničce (2 °C až 8 °C). Zde je možné ji uchovávat maximálně 8 hodin. Pokud je uplynulá doba uchovávání v chladničce delší než 8 hodin, suspenze se musí náležitě zlikvidovat a připravit nová.

Jestliže je k rekonstituci použita chlazená (2 °C až 8 °C) voda pro injekci, musí se rekonstituovaná suspenze okamžitě uchovat v chladničce (2 °C až 8 °C). Zde je možné ji uchovávat maximálně 22 hodin. Pokud je uplynulá doba uchovávání v chladničce delší než 22 hodin, suspenze se musí náležitě zlikvidovat a připravit nová.

Před podáním se má stříkačka naplněná rekonstituovanou suspenzí nechat po dobu až 30 minut dosáhnout teploty přibližně 20 °C – 25°C. Pokud je uplynulá doba delší než 30 minut, suspenze se musí náležitě zlikvidovat a připravit nová.

Výpočet jednotlivé dávky

Celková dávka podle plochy povrchu těla (body surface area, BSA) se vypočte následujícím způsobem:

$$\text{Celková dávka (mg)} = \text{dávka (mg/m}^2\text{)} \times \text{BSA (m}^2\text{)}$$

Následující tabulka je uvedena pouze jako příklad výpočtu jednotlivé dávky azacitidinu na základě průměrné hodnoty BSA 1,8 m².

Dávka mg/m ² (% doporučené počáteční dávky)	Celková dávka vycházející z BSA 1,8 m ²	Potřebný počet injekčních lahviček	Celkové potřebné množství rekonstituované suspenze
75 mg/m ² (100 %)	135 mg	2 injekční lahvičky	5,4 ml
37,5 mg/m ² (50 %)	67,5 mg	1 injekční lahvička	2,7 ml
25 mg/m ² (33 %)	45 mg	1 injekční lahvička	1,8 ml

Způsob podání

Rekonstituovaný přípravek Azacitidin Mylan se podává subkutánní injekcí (vpíchněte jehlu pod úhlem 45–90°), za použití jehly o velikosti 25 G, do horní části paže, do stehna nebo do břicha.

Dávky větší než 4 ml se mají aplikovat do dvou různých míst.

Místa vpichu injekce je třeba střídat. Další injekce je třeba podávat nejméně 2,5 cm od předchozího místa a nikdy ne do citlivého místa, do podlitiny, do zarudlého nebo zatvrdlého místa.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.