NON00002 Azacitidine NEAPOLIS 100MG V00 recto.pdf 1 08/04/2019 08:54

Police : Swis 721CN BT
Corps : 5
Interligne : 5
Prepliè

Motif de modification	Date de modification	Date d'approbation	Date de mise en application	BAT

Azacitidine NEAPOLIS®

AZACITIDINE 100 mg

Lyophilisat pour préparation injectable

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que AZACITIDINE NEAPOLIS et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser AZACITIDINE NEAPOLIS ?
3. Comment utiliser AZACITIDINE NEAPOLIS ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver AZACITIDINE NEAPOLIS ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations ?

1. Qu'est-ce que AZACITIDINE NEAPOLIS et dans quel cas est-il utilisé ?

Qu'est-ce que AZACITIDINE NEAPOLIS ?

AZACITIDINE NEAPOLIS est un agent anticancéreux qui appartient à un groupe de médicaments appelés « antimétabolites ». AZACITIDINE NEAPOLIS contient la substance active « azacitidine ».

Dans quel cas AZACITIDINE NEAPOLIS est-il utilisé ?

AZACITIDINE NEAPOLIS est indiqué dans le traitement des patients adultes non éligibles pour une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) et présentant :
- Un syndrome myélodysplasique (SMD) de risque intermédiaire ou élevé selon l'index pronostique international (International Prognostic Scoring System, IPSS) ;
- Une leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) avec 10-29 % de blastes médullaires sans syndrome myéloprolifératif ;
- Une leucémie aiguë myéloblastique (LAM) avec 20-30 % de blastes et dysplasie de lignées multiples, selon la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

Ces maladies touchent la moelle osseuse et peuvent altérer la production de cellules sanguines normales.

Comment agit AZACITIDINE NEAPOLIS

AZACITIDINE NEAPOLIS agit en empêchant les cellules cancéreuses de se développer. L'azacitidine pénètre dans le matériel génétique présent dans les cellules (acide ribonucléique (ARN) et acide désoxyribonucléique (AND)). On suppose qu'elle agit en modifiant la façon dont les cellules activent et désactivent les gènes et en interférant avec la synthèse d'ARN et d'ADN. On pense que ces actions corrigent les problèmes de croissance et de maturation des jeunes cellules sanguines dans la moelle osseuse qui sont responsables des syndromes myélodysplasiques et tuent les cellules cancéreuses dans les leucémies.

Pour toutes questions sur la façon dont AZACITIDINE NEAPOLIS agit ou la raison pour laquelle ce médicament vous a été prescrit, adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser AZACITIDINE NEAPOLIS ?

N'utilisez jamais AZACITIDINE NEAPOLIS :
- Si vous êtes allergique à l'azacitidine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6 ; /- Si vous souffrez d'un cancer du foie à un stade avancé ; /- Si vous allaitez.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser AZACITIDINE NEAPOLIS :
- Si vous avez un nombre réduit de plaquettes sanguines, de globules rouges ou de globules blancs ; /- Si vous avez une maladie des reins ; /- Si vous avez une maladie du foie ; /- Si vous avez eu dans le passé une affection cardiaque ou une crise cardiaque ou si vous avez des antécédents de maladie pulmonaire.

Analyses de sang

Vous ferez des analyses sanguines avant de commencer le traitement par AZACITIDINE NEAPOLIS et au début de chaque période de traitement (appelée « cycle »). Elles visent à vérifier que vos cellules sanguines sont en nombre suffisant et que votre foie et vos reins fonctionnent correctement.

Enfants et adolescents

L'utilisation de AZACITIDINE NEAPOLIS chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans n'est pas recommandée.

Autres médicaments et AZACITIDINE NEAPOLIS

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. AZACITIDINE NEAPOLIS peut interférer avec l'action de certains autres médicaments. Inversement, certains autres médicaments peuvent interférer avec l'action de AZACITIDINE NEAPOLIS.

Grossesse

Vous ne devez pas utiliser AZACITIDINE NEAPOLIS pendant la grossesse car il pourrait être nocif pour votre enfant.

Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par AZACITIDINE NEAPOLIS et jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement. Prévenez immédiatement votre médecin si vous devenez enceinte pendant le traitement par AZACITIDINE NEAPOLIS.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Allaitement

Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par AZACITIDINE NEAPOLIS. On ne sait pas si ce médicament passe dans le lait maternel.

Fertilité

Les hommes ne doivent pas concevoir d'enfant pendant le traitement par AZACITIDINE NEAPOLIS. Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par ce médicament et jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement.

Si vous souhaitez conserver un échantillon de votre sperme avant de recevoir ce traitement, parlez-en à votre médecin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas d'outils ou de machines si vous présentez des effets indésirables tels que la fatigue.

3. Comment utiliser AZACITIDINE NEAPOLIS ?

Avant l'administration d'AZACITIDINE NEAPOLIS, votre médecin vous donnera un autre médicament pour vous éviter les nausées et les vomissements au début de chaque cycle de traitement.

• La dose recommandée est de 75 mg par m² de surface corporelle. Votre médecin déterminera votre dose de médicament en fonction de votre état général, de votre taille et de votre poids. Votre médecin surveillera l'évolution de votre état et pourra modifier la dose si nécessaire.

• AZACITIDINE NEAPOLIS est administré chaque jour pendant une semaine, suivie d'une période de repos de 3 semaines. Ce « cycle de traitement » sera répété toutes les 4 semaines. En général, au moins 6 cycles de traitement vous seront administrés.

Ce médicament vous sera administré en injection sous-cutanée (sous la peau) par un médecin ou un(e) infirmier/ère. Il pourra être injecté sous la peau de votre cuisse, de votre ventre ou dans le haut de votre bras.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Prévenez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

- Somnolence, tremblements, ictère (« jaunisse »), ballonnements abdominaux et tendance aux ecchymoses (« bleus »). Ils peuvent être des symptômes d'insuffisance hépatique pouvant mettre en jeu la vie du patient.

- Gonflement des jambes et des pieds, douleurs dans le dos, diminution du volume des urines, soif excessive, prise de poids rapide, étourdissements et nausées, vomissements ou diminution de l'appétit, et sensations de confusion, agitation ou fatigue. Ils peuvent être des symptômes d'insuffisance rénale pouvant mettre en jeu la vie du patient.

- Fièvre. Cela pourrait être dû à une infection résultant du nombre réduit de globules blancs, qui peut mettre en jeu la vie du patient.

- Douleur dans la poitrine ou essoufflement, pouvant s'accompagner de fièvre. Cela peut être dû à une infection des poumons appelée « pneumonie » qui peut mettre en jeu la vie du patient.

- Saignements. Par exemple, un saignement dans le crâne ou une présence de sang dans les selles due à un saignement dans l'estomac ou les intestins. Cela peut être des symptômes d'un taux faible de plaquettes dans le sang.

- Difficultés à respirer, gonflement des lèvres, démangeaisons ou éruption cutanée. Cela peut être dû à une réaction allergique (hypersensibilité).

Les autres effets indésirables sont :

Effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus de 1 patient sur 10)
- Nombre réduit de globules rouges (anémie). Vous pouvez vous sentir fatigué et pâle.
- Nombre réduit de globules blancs, qui peut s'accompagner de fièvre. Vous présentez également un risque accru d'infections.
- Nombre réduit de plaquettes sanguines (thrombocytopénie). Vous êtes plus facilement sujet aux saignements et ecchymoses.
- Constipation, diarrhée, nausées, vomissements. / - Pneumonie. / - Douleur dans la poitrine, essoufflement. / - Fatigue. / - Réaction au site d'injection, avec notamment une rougeur, une douleur ou une réaction cutanée. /- Perte d'appétit. / - Douleurs articulaires. /- Ecchymose (bleu). / - Eruption cutanée. /- Points rouges ou violets sous la peau. / - Maux de ventre (douleur abdominale). / - Démangeaisons. / - Fièvre. / - Douleurs dans le nez et la gorge. / - Etourdissements. / - Maux de tête. / - Troubles du sommeil (insomnie). / - Saignements de nez (épistaxis). / - Douleurs musculaires. /- Faiblesse (asthénie). /- Perte de poids. /- Faible taux de potassium dans le sang.

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10)
- Saignement à l'intérieur de la tête. / - Infection du sang provoquée par une bactérie (septicémie). Cela peut être dû au nombre réduit de globules blancs dans votre sang. / - Moelle osseuse défaillante. Cela peut entraîner une diminution du nombre de globules rouges et blancs et de plaquettes. / - Type d'anémie avec une diminution du nombre de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes. / - Infection urinaire. / - Infection virale responsable de boutons de fièvre (herpès). / - Saignement des gencives, saignement dans l'estomac ou les intestins, saignement au niveau du rectum dû aux hémorroïdes (hémorragie hémorroïdaire), saignement dans les yeux, saignement sous la peau ou dans la peau (hématome). / - Présence de sang dans les urines. / - Aphtes dans la bouche ou sur la langue. / - Altérations de la peau au niveau du site d'injection. Il peut s'agir d'un gonflement, d'une masse dure, d'un bleu, d'un saignement dans la peau (hématome), d'une éruption cutanée, de démangeaisons ou d'un changement de couleur de la peau. / - Rougeur de la peau. / - Infection de la peau (cellulite). /- Infection du nez et de la gorge, ou maux de gorge. / - Douleur ou écoulement dans le nez ou les sinus (sinusite). / - Pression artérielle élevée ou basse (hypertension ou hypotension). / - Essoufflement pendant l'effort. / - Douleur dans la gorge et le larynx. / - Indigestion. /- Léthargie. /- Sensation de malaise général. / - Anxiété. /- Confusion. / - Perte de cheveux. / - Insuffisance rénale. /- Déshydratation. / - Dépôts blanchâtres sur la langue, l'intérieur des joues et parfois le palais, les gencives et les amygdales (mycose buccale). / - Evanouissement. / - Chute de la pression artérielle provoquant des vertiges lors du passage en position débout ou assise (hypotension orthostatique). /- Envie de dormir (somnolence). / - Saignement cause par le cathéter. / - Maladie touchant l'intestin pouvant provoquer une fièvre, des vomissements et des douleurs abdominales (diverticulite). / - Présence de liquide autour des poumons (épanchement pleural). / - Tremblements (frissons). / - Spasmes musculaires. /- Éruption de plaques en relief sur la peau accompagnées de démangeaisons (urticaire).

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100)
- Réaction allergique (hypersensibilité) / - Tremblements. / - Insuffisance hépatique. / - Grandes plaques violacées surélevées douloureuses sur la peau accompagnées de fièvre. / - Ulcérations cutanées douloureuses (pyoderma gangrenosum).

Effets indésirables rares (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000)
- Toux sèche. / - Gonflement indolore de l'extrémité des doigts (hippocratisme digital). / - Syndrome de lyse tumorale : des complications métaboliques peuvent survenir pendant le traitement du cancer et même parfois sans traitement. Ces complications sont causées par les substances libérées par les cellules cancéreuses détruites. Elles peuvent inclure : des modifications du bilan sanguin ; des taux élevés de potassium, de phosphore, d'acide urique et de faibles taux de calcium entraînant des modifications de la fonction rénale et du rythme cardiaque, des convulsions et dans certains cas le décès.

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
- Infection des couches profondes de la peau qui s'étend rapidement en provoquant une destruction de la peau et des tissus, susceptible d'engager le pronostic vital (fasciite nécrosante).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Centre National de Pharmacovigilance (CNPV) - Site Internet : www.pharmacovigilance.ms.tn
En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver AZACITIDINE NEAPOLIS ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et la boîte. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère se chargera de conserver AZACITIDINE NEAPOLIS. Ils s'occuperont également de préparer et d'éliminer de façon appropriée le reste d'AZACITIDINE NEAPOLIS inutilisé.

Flacons non ouverts : à conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Utilisation immédiate

Une fois reconstituée, la solution doit être administrée dans les 60 minutes.

Utilisation ultérieure

Si la suspension d'AZACITIDINE NEAPOLIS est reconstituée avec de l'eau pour préparations injectables qui n'a pas été réfrigérée, la suspension doit être placée immédiatement au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) après reconstitution et y être conservée pendant 8 heures au maximum.

Si la suspension d'AZACITIDINE NEAPOLIS est reconstituée avec de l'eau pour préparations injectables réfrigérée (2 °C à 8 °C), la suspension doit être placée immédiatement au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) après reconstitution et y être conservée pendant 22 heures au maximum.

Avant l'administration, la suspension doit atteindre la température ambiante (20 °C-25 °C) pendant 30 minutes.

Si la suspension contient de grosses particules, elle ne doit pas être utilisée.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient AZACITIDINE NEAPOLIS
- La substance active est l'azacitidine. Un flacon contient 100 mg d'azacitidine. Après reconstitution avec 4 mL d'eau pour préparations injectables, la solution reconstituée contient 25 mg/mL d'azacitidine.
- L'autre composant est le mannitol (E421).

Qu'est-ce que AZACITIDINE NEAPOLIS et contenu de l'emballage extérieur

AZACITIDINE NEAPOLIS est une poudre pour solution injectable contenue dans un flacon en verre contenant 100 mg d'azacitidine. Chaque boîte contient un flacon d'AZACITIDINE NEAPOLIS.

Conditions de délivrance : Tableau A/Liste 1
N°AMM : 939 306 1H
Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et Fabricant : Neapolis Pharma
Route de Tunis Km 7 - BP 206 Nabeul 8000 - Tunisie.
Tel : +216 31 338 400 / Fax : +216 72 235 016 - +216 31 338 421
E.mail : neapolispharma@neapolispharma.com
La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est février 2019.

انّ هذا الـدواء

- الدواء مستصحر ولكن ليس كغيره من المستحضرات.
- الدواء مستصحر يؤثر على صحتك واستعلامكه خلافا للتعليمات يعرضك للخطر.
- اتبع بدقة وصفة الطبيب. وطريقة الاستعمال المنصوص عليها.
- تأنيد بتعليمات الصيدلاني الذي صرفها لك فالطبيب والصيدلاني هما الخبيران بالدواء وينفعه وضرره.
- لاتقطع مدة العلاج المحددة لك من تلقاء نفسك.
- لاتعد ولاتزد عليها بدون استشارة الطبيب.

لا تترك الأدوية في متناول أيدي الأطفال

CECI EST UN MEDICAMENT

- Un médicament est un produit mais pas comme les autres.
- Un médicament est un produit qui agit sur votre santé et sa consommation non-conforme aux prescriptions vous expose à un danger.
- Respectez rigoureusement l'ordonnance de votre médecin et le mode d'emploi qu'il vous a prescrit, suivez les conseils de votre pharmacien.
- Votre médecin et votre pharmacien connaissent le médicament, ses indications et ses contre-indications.
- N'arrêtez pas de votre propre initiative le traitement durant la période prescrite.
- N'en reprenez pas, mauymentez pas les doses sans consulter votre médecin.

GARDEZ LES MÉDICAMENTS HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS

NEAPOLIS PHARMA

Azacitidine NEAPOLIS®

AZACITIDINE 100 mg

Lyophilisat pour préparation injectable

LES INFORMATIONS SUIVANTES SONT DESTINÉES EXCLUSIVEMENT AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

Recommandations pour une manipulation en toute sécurité

AZACITIDINE NEAPOLIS est un médicament cytotoxique et, comme pour toute autre substance potentiellement toxique, la manipulation et la préparation de la suspension d'azacitidine doivent être réalisées avec précaution. Les procédures appropriées de manipulation et d'élimination applicables aux médicaments anticancéreux doivent être respectées.

Si l'azacitidine reconstituée entre en contact avec la peau, rincer immédiatement et abondamment avec de l'eau et du savon. Si cela entre en contact avec des muqueuses, rincer abondamment avec de l'eau.

Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés ci-dessous (voir « Procédure de reconstitution »).

Procédure de reconstitution

AZACITIDINE NEAPOLIS doit être reconstituée avec de l'eau pour préparations injectables. La durée de conservation du médicament reconstitué peut être prolongée en utilisant de l'eau pour préparations injectables réfrigérée (2°C à 8°C) pour la reconstitution. Des informations sur la conservation du médicament reconstitué figurent ci-dessous.

1) Réunir les éléments suivants :
Flacon(s) d'azacitidine ; flacon(s) d'eau pour préparations injectables ; gants chirurgicaux non stériles ; lingettes désinfectantes ; seringue(s) pour injection de 5 mL avec aiguille(s).
2) Aspirer 4 mL d'eau pour préparations injectables dans la seringue, en veillant à expulser toute bulle d'air présente dans la seringue.
3) Introduire l'aiguille de la seringue contenant les 4 mL d'eau pour préparations injectables dans le bouchon en élastomère du flacon d'azacitidine et injecter l'eau pour préparations injectables dans le flacon.
4) Retirer la seringue et l'aiguille, agiter vigoureusement le flacon jusqu'à obtenir une suspension trouble uniforme. Après reconstitution, chaque mL de suspension contient 25 mg d'azacitidine (100 mg/4 mL). La produit reconstitué se présente sous la forme d'une suspension trouble homogène dépourvue d'agglomérats. Jeter la suspension si elle contient de grosses particules ou des agglomérats. Ne pas filtrer la suspension après reconstitution car cela pourrait éliminer la substance active. Tenir compte du fait que certains adaptateurs, dispositifs sans aiguille de type spikes et systèmes fermés sont équipés de filtres ; ces dispositifs ou systèmes ne doivent donc pas être utilisés pour l'administration du médicament reconstitué.
5) Nettoyer le dessus du bouchon en élastomère et introduire une nouvelle seringue avec aiguille dans le flacon. Retourner le flacon et s'assurer que l'extrémité de l'aiguille se situe en dessous de la surface du liquide. Tirer le piston afin d'aspirer le volume de médicament correspondant à la dose appropriée, en veillant à expulser toute bulle d'air présente dans la seringue. Retirer la seringue avec aiguille du flacon et jeter l'aiguille.
6) Fixer seulement une aiguille pour injection sous-cutanée neuve (calibre 25 recommandé) sur la seringue. Afin de réduire l'incidence des réactions locales au site d'injection, l'aiguille ne doit pas être purgée avant l'injection.
7) Si nécessaire (doses supérieures à 100 mg), répéter les étapes ci-dessus pour achever la préparation de la suspension. Si la dose est supérieure à 100 mg (4 mL), elle doit être répartie de façon égale dans 2 seringues (par exemple, pour une dose de 150 mg – 6 mL, 2 seringues de 3 mL chacune).
8) Le contenu de la seringue doit être remis en suspension immédiatement avant l'administration.
Au moment de l'injection, la température de la suspension doit atteindre environ 20 °C-25 °C. Pour remettre le produit en suspension, faire rouler la seringue vigoureusement entre les paumes de la main jusqu'à obtenir une suspension trouble uniforme. Jeter la suspension si elle contient de grosses particules ou des agglomérats.

Conservation du médicament reconstitué

Pour une utilisation immédiate

La suspension d'AZACITIDINE NEAPOLIS peut être préparée immédiatement avant utilisation et la suspension reconstituée doit être administrée dans les 60 minutes. Si ce délai de 60 minutes est dépassé, la suspension reconstituée doit être éliminée de façon appropriée et une nouvelle dose doit être préparée.

Pour une utilisation ultérieure

- En cas de reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables qui n'a pas été réfrigérée, la suspension reconstituée doit être placée immédiatement au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) après reconstitution et y être conservée pendant 8 heures maximum. Si ce délai de 8 heures dans le réfrigérateur est dépassé, la suspension doit être éliminée de façon appropriée et une nouvelle dose doit être préparée.
- En cas de reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables réfrigérée (2 °C à 8 °C), la suspension reconstituée doit être placée immédiatement au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) après reconstitution et y être conservée pendant 22 heures maximum. Si ce délai de 22 heures dans le réfrigérateur est dépassé, la suspension doit être éliminée de façon appropriée et une nouvelle dose doit être préparée.

La seringue contenant la suspension reconstituée doit être laissée à température ambiante pendant 30 minutes avant l'administration jusqu'à ce qu'elle atteigne une température d'environ 20 °C à 25 °C. Si ce délai de 30 minutes est dépassé, la suspension doit être éliminée de façon appropriée et une nouvelle dose doit être préparée.

Calcul d'une dose spécifique

La dose totale basée sur la surface corporelle peut être calculée ainsi :
Dose totale (mg) = dose (mg/m²) x surface corporelle (m²)

La tableau suivant est proposé uniquement à titre d'exemple pour montrer comment calculer une dose d'azacitidine spécifique pour une surface corporelle moyenne de 1,8 m².

Dose en mg/m² (% de la dose initiale recommandée)	Dose totale basée sur une surface corporelle de 1,8 m²	Nombre de flacons nécessaires	Volume total de suspension reconstituée requis
75 mg/m² (100 %)	135 mg	2 flacons	5,4 mL
37,5 mg/m² (50 %)	67,5 mg	1 flacon	2,7 mL
25 mg/m² (33 %)	45 mg	1 flacon	1,8 mL

Mode d'administration

Ne pas filtrer la suspension après reconstitution.
Une fois reconstituée, AZACITIDINE NEAPOLIS doit être injecté par voie sous-cutanée (introduire l'aiguille avec un angle de 45° - 90°) à l'aide d'une aiguille de calibre 25 dans le haut du bras, la cuisse ou l'abdomen.
Les doses supérieures à 4 mL doivent être injectées dans deux sites différents.
Les sites d'injection doivent être alternés. Chaque nouvelle injection doit être pratiquée à au moins 2,5 cm de distance du site précédent et en aucun cas sur une zone sensible, présentant une ecchymose, une rougeur ou une induration.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

NON 00002 - V 00

B.A.T

Sogim Meilleur Qualité
Résidence Meriem
Borj Baccouch 2080 Ariana
Bloc A App. AR1
26, Av. de l'Indépendance
2019
Fax : 71 723 178 / 71 723 200
E-mail : sogim.press@topnet.tn
UNITE
PAO

Client : NEAPOLIS **Contact: Walid KHALFALLAH** **Désignation :Azacitidine NEAPOLIS 100MG** **Format : 24 x 36 cm** **Impression : 2 couleur recto verso** **logiciel : Indesign CS4, Illustrator CS4,** **Grammage de papier : 60g** **Opérateur : MARWA KARRA**	**Date : 08-04-2019** **Code article : NON00002** **Version : 00** **Couleur :** PANTONE 293 C & PANTONE 361 C **Police : Swis 721CN BT** **Corps : 5** **Interligne : 5** **Prepliè avec Bond** 12x6.2cm fermé et ouvert F: 24x36cm	**Signature client**

NON00002 Azacitidine NEAPOLIS 100MG V00 verso.pdf 1 08/04/2019 08:53

Police : Swis 721CN BT
Corps : 5
Interligne : 5
Prepliè

Motif de modification	Date de modification	Date d'approbation	Date de mise en application	BAT

Azacitidine NEAPOLIS®

AZACITIDINE 100 mg

Lyophilisate for injection

Read this entire leaflet, carefully, before you start using this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- If you get any side effects talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet?

1. What AZACITIDINE NEAPOLIS is and what it is used for?
2. What you need to know before you use AZACITIDINE NEAPOLIS?
3. How to use AZACITIDINE NEAPOLIS?
4. What are the possible side effects?
5. How to store AZACITIDINE NEAPOLIS?
6. Contents of the pack and other information?

1. What AZACITIDINE NEAPOLIS is and what it is used for?

What AZACITIDINE NEAPOLIS is?
AZACITIDINE NEAPOLIS is an anti-cancer agent which belongs to a group of medicines called 'anti-metabolites'. AZACITIDINE NEAPOLIS contains the active substance 'azacitidine'.

What AZACITIDINE NEAPOLIS is used for?
AZACITIDINE NEAPOLIS is indicated for the treatment of adult patients not eligible for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) with:
- an intermediate or high risk myelodysplastic syndrome (MDS) according to the international prognostic index (International Prognostic Rating System, IPSS);
- chronic myelomonocytic leukemia (CMML) with 10-29% medullary blasts without myeloproliferative disease;
- acute myeloblastic leukemia (AML) with 20-30% multiple blast and dysplasia, according to the World Health Organization (WHO) classification.

These diseases affect the bone marrow and can alter the production of normal blood cells.

How AZACITIDINE NEAPOLIS works
AZACITIDINE NEAPOLIS works by preventing cancer cells from growing. Azacitidine becomes incorporated into the genetic material of cells (ribonucleic acid (RNA) and deoxyribonucleic acid (DNA)). It is thought to work by altering the way the cell turns genes on and off and also by interfering with the production of new RNA and DNA. These actions are thought to correct problems with the maturation and growth of young blood cells in the bone marrow that cause myelodysplastic disorders, and to kill cancerous cells in leukaemia.
Talk to your doctor or nurse if you have any questions about how AZACITIDINE NEAPOLIS works or why this medicine has been prescribed for you.

2. What you need to know before you use AZACITIDINE NEAPOLIS?

Do not use AZACITIDINE NEAPOLIS
- If you are allergic to azacitidine or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6). / - if you have advanced liver cancer. / - if you are breast-feeding.

Warnings and precautions
Talk to your doctor, pharmacist or nurse before using AZACITIDINE NEAPOLIS in the following situations:
- if you have decreased counts of platelets, red or white blood cells. if you have kidney disease. / - if you have liver disease. / - if you have ever had a heart condition or heart attack or any history of lung disease.

Blood test
You will have blood tests before you begin treatment with AZACITIDINE NEAPOLIS and at the start of each period of treatment (called a 'cycle'). This is to check that you have enough blood cells and that your liver and kidneys are working properly.

Children and adolescents
AZACITIDINE NEAPOLIS is not recommended for use in children and adolescents below the age of 18.

Other medicines and AZACITIDINE NEAPOLIS
Tell your doctor, pharmacist or nurse if you are using or have recently used any other medicines. This is because AZACITIDINE NEAPOLIS may affect the way some other medicines work. Also, some other medicines may affect the way AZACITIDINE NEAPOLIS works.

Pregnancy
You should not use AZACITIDINE NEAPOLIS during pregnancy as it may be harmful to the baby.
Use an effective method of contraception during and up to 3 months after treatment. Tell your doctor straight away if you become pregnant during treatment.
If you are pregnant, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine.

Breast-feeding
You should not breast-feed when using AZACITIDINE NEAPOLIS. It is not known if this medicine passes into human milk.

Fertility
Men should not father a child while receiving treatment with AZACITIDINE NEAPOLIS. Use an effective method of contraception during and up to 3 months after treatment with this medicine.
Talk to your doctor if you wish to conserve your sperm before starting this treatment.

Driving and using machines
Do not drive or use any tools or machines if you experience side effects, such as tiredness.

3. How to use AZACITIDINE NEAPOLIS?

Before giving you AZACITIDINE NEAPOLIS, your doctor will give you another medicine to prevent nausea and vomiting at the start of each treatment cycle.
- The recommended dose is 75 mg per m^2 body surface area. Your doctor will decide your dose of this medicine, depending on your general condition, height and weight. Your doctor will check your progress and may change your dose if necessary.
- AZACITIDINE NEAPOLIS is given every day for one week, followed by a rest period of 3 weeks. This "treatment cycle" will be repeated every 4 weeks. You will usually receive at least 6 treatment cycles.

This medicine will be given to you as an injection under the skin (subcutaneously) by a doctor or nurse. It may be given under the skin on your thigh, tummy or upper arm.
If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. What are the possible side effects?

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Tell your doctor straight away if you notice any of the following side effects:
- **Drowsiness, shaking, jaundice, abdominal bloating and easy bruising**. These may be symptoms of liver failure and can be life-threatening.
- **Swelling of the legs and feet, back pain, reduced passing of water, increased thirst, rapid pulse, dizziness and nausea, vomiting or reduced appetite and feelings of confusion, restlessness or fatigue.** These may be symptoms of kidney failure and can be life-threatening.
- **A fever**. This could be due to an infection as a result of having low levels of white blood cells, which can be life-threatening.
- **Chest pain or shortness of breath which may be accompanied with a fever.** This may be due to an infection of the lung called "pneumonia", and can be life-threatening.
- **Bleeding.** Such as blood in the stools due to bleeding in the stomach or gut, or such as bleeding inside your head. These may be symptoms of having low levels of platelets in your blood.
- **Difficulty breathing, swelling of the lips, itching or rash.** This may be due to an allergic (hypersensitivity) reaction.

Other side effects Include:
Very common side effects (may affect more than 1 in 10 people)
- Reduced red blood count (anaemia). You may feel tired and pale. / - Reduced white blood cell count. This may be accompanied by a fever. You are also more likely to get infections. / - A low blood platelet count (thrombocytopenia). You are more prone to bleeding and bruising. / - Constipation, diarrhoea, nausea, vomiting. / - Pneumonia. / - Chest pain, being short of breath. / - Tiredness. / - Injection site reaction including redness, pain or a skin reaction. / - Loss of appetite. / - Joint aches. / - Bruising. / - Rash. / - Red or purple spots under your skin. / - Pain in your belly (abdominal pain). / - Itching. / - Fever. / - Sore nose and throat. / - Dizziness. / - Headache. / - Having trouble sleeping (insomnia). / - Nosebleeds (epistaxis). / - Muscle aches. / - Weakness (asthenia). / - Weight loss. / - Low levels of potassium in your blood.

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people)
- Bleeding inside your head. / - An infection of the blood caused by bacteria (sepsis). This may be due to low levels of white cells in your blood. / - Bone marrow failure. This can cause low levels of red and white blood cells and platelets. / - A type of anaemia where your red and white blood cells and platelets are reduced. / - Aurinary infection. / - A viral infection causing cold sores (herpes). / - Bleeding gums, bleeding in the stomach or gut, bleeding from around your back passage due to piles (haemorrhoidal haemorrhage), bleeding in your eye, bleeding under your skin, or into your skin (haematoma) / - Blood in your urine. / - Mouth or tongue ulcers. / - Changes to your skin at the injection site. These include swelling, a hard lump, bruising, bleeding into your skin (haematoma), rash, itching and changes in the skin colour. / - Redness of your skin. / - Skin infection (cellulitis). / - An infection of the nose and throat, or sore throat. / - Sore or runny nose or sinuses (sinusitis). / - High or low blood pressure (hypertension or hypotension). / - Being short of breath when you move. / - Pain in your throat and larynx. / - Indigestion. / - Lethargy. / - Feeling generally unwell. / - Anxiety. / - Being confused. / - Hair loss. / - Kidney failure. / - Dehydration. / - White coating covering tongue, inner cheeks, and sometimes on the roof of your mouth, gums and tonsils (oral fungal infection)./ - Fainting. / - A fall in blood pressure when standing (orthostatic hypotension) leading to dizziness when moving to a standing or sitting position. / - Sleepiness, drowsiness (somnolence). / - Bleeding due to a catheter line. / - A disease affecting the gut which can result in fever, vomiting and stomach pain (diverticulitis). / - Fluid around the lungs (pleural effusion). / - Shivering (chills). / - Muscle spasms. / - Raised itchy rash on the skin (urticaria).

Uncommon side effects (may affect up to 1 in 100 people)
- Allergic (hypersensitivity) reaction. / - Shaking. / - Liver failure. / - Large plum-coloured, raised painful patches on the skin with fever. / - Painful skin ulceration (pyoderma gangrenosum).

Rare side effects (may affect up to 1 in 1,000 people)
- Dry cough. / - Painless swelling in the finger tips (clubbing). / - Tumour lysis syndrome - Metabolic complications that can occur during treatment of cancer and sometimes even without treatment. These complications are caused by the product of dying cancer cells and may include the following: changes to blood chemistry; high potassium, phosphorus, uric acid, and low calcium consequently leading to changes in kidney function, heartbeat, seizures, and sometimes death.

Not known (frequency cannot be estimated from the available data)
- Infection of the deeper layers of skin, which spreads quickly, damaging the skin and tissue, which can be life-threatening (necrotizing fasciitis).

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This also applies to any side effect that is not mentioned in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system: National Center for Pharmacovigilance (CNPV) - Website: www.pharmacovigilance.rns.tn
By reporting side effects, you can help provide more information about the safety of the medicine.

5. How to store AZACITIDINE NEAPOLIS?

Keep this medicine out of the sight and reach of children.
Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the vial label and the carton. The expiry date refers to the last day of that month.
Your doctor, pharmacist or nurse are responsible for storing AZACITIDINE NEAPOLIS. They are also responsible for preparing and disposing of any unused AZACITIDINE NEAPOLIS correctly.
For unopened vials of this medicine store at a temperature not exceeding 30°C

When using immediately
Once the suspension has been prepared, it should be administered within 60 minutes.

When using later on
If the AZACITIDINE NEAPOLIS suspension is prepared using water for injections that has not been refrigerated, the suspension must be placed in the refrigerator (2 °C 8 °C) immediately after it is prepared and kept refrigerated for up to a maximum of 8 hours.
If the AZACITIDINE NEAPOLIS suspension is prepared using water for injections that has been stored in the refrigerator (2 °C 8 °C), the suspension must be placed in the refrigerator (2 °C 8 °C) immediately after it is prepared and kept refrigerated for up to a maximum of 22 hours.
The suspension should be allowed up to 30 minutes prior to administration to reach room temperature (20 °C 25 °C).
If large particles are present in the suspension it should be discarded.

6. Contents of the pack and other information

What AZACITIDINE NEAPOLIS contains
- The active substance is azacitidine. One vial contains 100 mg azacitidine. After reconstitution with 4 mL of water for injections, the reconstituted suspension contains 25 mg/mL azacitidine.
- The other ingredient is mannitol (E421).

What AZACITIDINE NEAPOLIS looks like and contents of the pack
AZACITIDINE NEAPOLIS is a white powder for suspension for injection and is supplied in a glass vial containing 100 mg of azacitidine. Each pack contains one vial of AZACITIDINE NEAPOLIS.
Prescription conditions : List I
MA N° : 939 306 1H

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer : Neapolis Pharma
Road of Tunis Km 7 - BP 206 Nabeul 8000 - Tunisia.
Tel : +216 31 338 400 / Fax : +216 72 235 016 - +216 31 338 421
E.mail : neapolispharma@neapolispharma.com

This leaflet was last revised in: February 2019

THIS IS A MEDICINE
- A medicine is a product but not like any other product.
- A medicine is a product that affects your health. If it's not used properly : it can be health threatening.
- Strictly adhere to the prescription of your Doctor and the use instructions prescribed, follow your pharmacist advice.
- Your doctor and your pharmacist know the medicine, its use and side effect.
- Don't stop the use of the prescription of your own during the prescribed time.
- Don't retake, don't increase the doses without doctor's advice.

KEEP THE MEDICINES OUT OF REACH OF CHILDREN

NEAPOLIS
PHARMA

Azacitidine NEAPOLIS®

AZACITIDINE 100 mg

Lyophilisate for injection

THE FOLLOWING INFORMATION IS INTENDED FOR HEALTHCARE PROFESSIONALS ONLY

Recommendations for safe handling
AZACITIDINE NEAPOLIS is a cytotoxic medicinal product and, as with other potentially toxic compounds, caution should be exercised when handling and preparing azacitidine suspensions. Procedures for proper handling and disposal of anticancer medicinal products should be applied.
If reconstituted azacitidine comes into contact with the skin, immediately and thoroughly wash with soap and water. If it comes into contact with mucous membranes, flush thoroughly with water.

Incompatibilities
This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned below (see "Reconstitution Procedure").

Reconstitution procedure
AZACITIDINE NEAPOLIS should be reconstituted with water for injections. The shelf life of the reconstituted medicinal product can be extended by reconstituting with refrigerated (2 °C to 8 °C) water for injections. Details on storage of the reconstituted product are provided below.

1) The following supplies should be assembled :
Vial(s) of azacitidine; vial(s) of water for injections; non-sterile surgical gloves; alcohol wipes; 5 mL injection syringe(s) with needle(s).

2) 4 mL of water for injections should be drawn into the syringe, making sure to purge any air trapped within the syringe.

3) The needle of the syringe containing the 4 mL of water for injections should be inserted through the rubber top of the azacitidine vial followed by injection of the water for injections into the vial.

4) Following removal of the syringe and needle, the vial should be vigorously shaken until a uniform cloudy suspension is achieved. After reconstitution each mL of suspension will contain 25 mg of azacitidine (100 mg/4 mL). The reconstituted product is a homogeneous, cloudy suspension, free of agglomerates. The product should be discarded if it contains large particles or agglomerates. Do not filter the suspension after reconstitution since this could remove the active substance. It must be taken into account that filters are present in some adaptors, spikes and closed systems; therefore such systems should not be used for administration of the medicinal product after reconstitution.

5) The rubber top should be cleaned and a new syringe with needle inserted into the vial. The vial should then be turned upside down, making sure the needle tip is below the level of the liquid.
The plunger should then be pulled back to withdraw the amount of medicinal product required for the proper dose, making sure to purge any air trapped within the syringe. The syringe with needle should then be removed from the vial and the needle disposed of.

6) A fresh subcutaneous needle (recommended 25-gauge) should then be firmly attached to the syringe. The needle should not be purged prior to injection, in order to reduce the incidence of local injection site reactions.

7) If needed (doses over 100 mg) all the above steps for preparation of the suspension should be repeated. For doses greater than 100 mg (4 mL), the dose should be equally divided into 2 syringes (e.g., dose 150 mg = 6 mL, 2 syringes with 3 mL in each syringe).

8) The contents of the closing syringe must be re-suspended immediately prior to administration.
The temperature of the suspension at the time of injection should be approximately 20 °C-25 °C. To re-suspend, vigorously roll the syringe between the palms until a uniform, cloudy suspension is achieved. The product should be discarded if it contains large particles or agglomerates.

Storage of the reconstituted product
For immediate use
The AZACITIDINE NEAPOLIS suspension may be prepared immediately before use and the reconstituted suspension should be administered within 60 minutes. If elapsed time is greater than 60 minutes, the reconstituted suspension should be discarded appropriately and a new dose prepared.
For later use
- When reconstituting using water for injections that has not been refrigerated, the reconstituted suspension must be placed in a refrigerator (2 °C to 8 °C) immediately after reconstitution, and kept in the refrigerator for a maximum of 8 hours. If the elapsed time in the refrigerator is greater than 8 hours, the suspension should be discarded appropriately and a new dose prepared.
- When reconstituting using refrigerated (2 °C to 8 °C) water for injections, the reconstituted suspension must be placed in a refrigerator (2 °C to 8 °C) immediately after reconstitution, and kept in a refrigerator for a maximum of 22 hours. If the elapsed time in the refrigerator is greater than 22 hours, the suspension should be discarded appropriately and a new dose prepared.

The syringe filled with reconstituted suspension should be allowed up to 30 minutes prior to administration to reach a temperature of approximately 20 °C-25 °C. If the elapsed time is longer than 30 minutes, the suspension should be discarded appropriately and a new dose prepared.

Calculation of an individual dose
The total dose, according to the body surface area (BSA) can be calculated as follows:
Total dose (mg) = Dose (mg/m^2) x BSA (m^2)

The following table is provided only as an example of how to calculate individual azacitidine doses based on an average BSA value of 1.8 m^2.

Dose mg/m^2 (% of recommended starting dose)	Total dose based on BSA value of 1.8 m^2	Number of vials required	Total volume of reconstituted suspension required
75 mg/m^2 (100 %)	135 mg	2 vials	5.4 mL
37.5 mg/m^2 (50 %)	67,5 mg	1 vial	2.7 mL
25 mg/m^2 (33 %)	45 mg	1 vial	1.8 mL

Method of administration
Do not filter the suspension after reconstitution.
Reconstituted AZACITIDINE NEAPOLIS should be injected subcutaneously (insert the needle at a 45-90° angle) using a 25-gauge needle into the upper arm, thigh or abdomen.
Doses greater than 4 mL should be injected into two separate sites.
Injection sites should be rotated. New injections should be given at least 2.5 cm from the previous site and never into areas where the site is tender, bruised, red, or hardened.
Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

NON 00 002 - V 00

B.A.T

Sogim Meilleur Qualité
Résidence Meriem
Rorj Baccouch 2080 Ariana
Bloc A App. AR1

Zi. Ar. del l'indépendance **2019**

Fax : 71 723 178 Tél. : 71 703 099
E-mail : sogim.pesa@topnet.tn
UNITE PAO

Client : NEAPOLIS **Contact: Walid KHALFALLAH** **Désignation :** Azacitidine NEAPOLIS 100MG **Format : 24 x 36 cm** **Impression : 2 couleur recto verso** **logiciel : Indesign CS4, Illustrator CS4,** **Grammage de papier : 60g** **Opérateur : MARWA KARRA**	**Date : 08-04-2019** **Code article : NON00002** **Version : 00** **Couleur :** PANTONE 293 C & PANTONE 361 C **Police : Swis 721CN BT** **Corps : 5** **Interligne : 5** **Prepliè avec Bond 12x6.2cm fermé et ouvert F : 24x36cm**	**Signature client**