

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vidaza 25 mg/mL poudre pour suspension injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 100 mg d'azacitidine. Après reconstitution, chaque mL de suspension contient 25 mg d'azacitidine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour suspension injectable.

Poudre blanche lyophilisée.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Vidaza est indiqué dans le traitement des patients adultes non éligibles pour une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) et présentant :

- un syndrome myélodysplasique (SMD) de risque intermédiaire-2 ou élevé selon l'index pronostique international (*International Prognostic Scoring System*, IPSS),
- une leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) avec 10 à 29 % de blastes médullaires sans syndrome myéloprolifératif,
- une leucémie aiguë myéloblastique (LAM) avec 20 à 30 % de blastes et dysplasie de lignées multiples, selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS),
- une LAM avec > 30 % de blastes médullaires selon la classification de l'OMS.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Vidaza doit être instauré et poursuivi sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience de l'utilisation des agents chimiothérapeutiques. Les patients doivent recevoir une prémédication par des antiémétiques contre les nausées et les vomissements.

Posologie

La dose initiale recommandée pour le premier cycle de traitement, chez tous les patients, indépendamment des valeurs hématologiques de base, est de 75 mg/m² de surface corporelle, par injection sous-cutanée, quotidiennement pendant 7 jours, suivis d'une période de repos de 21 jours (cycle de traitement de 28 jours).

Il est recommandé d'administrer au patient un minimum de 6 cycles de traitement. Le traitement doit être poursuivi tant qu'il apporte des bénéfices au patient ou jusqu'à progression de la maladie.

Le rapport réponse/toxicité hématologique et la toxicité rénale doivent être surveillés chez le patient (voir rubrique 4.4) ; il pourra être nécessaire de différer le début du cycle suivant ou de réduire la dose comme indiqué ci-dessous.

Vidaza ne doit pas être utilisé de façon interchangeable avec l'azacitidine orale. En raison des différences en matière d'exposition, la posologie et le schéma thérapeutique de l'azacitidine orale sont différentes de celles de l'azacitidine injectable. Il est recommandé aux professionnels de santé de vérifier le nom du médicament, la dose et la voie d'administration.

Analyses de laboratoire

Un bilan hépatique et une mesure de la créatinine sérique et du bicarbonate sérique doivent être effectués avant de commencer le traitement et avant chaque cycle de traitement. Une numération sanguine complète doit être réalisée avant de commencer le traitement et, si nécessaire, pour contrôler la réponse et la toxicité, mais dans tous les cas, au minimum avant chaque cycle de traitement.

Ajustement posologique lié à la toxicité hématologique

La toxicité hématologique se définit comme la numération sanguine la plus basse atteinte (nadir) au cours d'un cycle donné si les plaquettes $\leq 50,0 \times 10^9/L$ et/ou que la numération des polynucléaires neutrophiles (PNN) $\leq 1 \times 10^9/L$.

La récupération correspond à une augmentation du nombre de cellules de la/des lignée(s) cellulaire(s) affectée(s) par la toxicité hématologique à hauteur d'au moins le nadir plus la moitié de la différence absolue entre le nadir et la numération de base (soit : numération sanguine après récupération \geq nadir + $(0,5 \times [\text{numération de base} - \text{nadir}])$).

Chez les patients dont les valeurs hématologiques de base ne sont pas diminuées (c-à-d. numération leucocytaire $\geq 3,0 \times 10^9/L$ et PNN $\geq 1,5 \times 10^9/L$, et plaquettes $\geq 75,0 \times 10^9/L$) avant initiation du traitement

Si une toxicité hématologique est observée suite au traitement par Vidaza, le cycle de traitement suivant doit être différé jusqu'à récupération de la numération plaquettaire et des PNN. Si la récupération est obtenue dans un délai de 14 jours, aucun ajustement posologique n'est nécessaire. En revanche, si la récupération ne se produit pas dans ce délai de 14 jours, la dose doit être réduite comme indiqué dans le tableau suivant. Après ces modifications posologiques, la durée du cycle sera ramenée à 28 jours.

Taux de PNN par cycle		Dose lors du cycle suivant, si la récupération* n'est pas obtenue dans les 14 jours (%)
PNN ($\times 10^9/L$)	Plaquettes ($\times 10^9/L$)	
$\leq 1,0$	$\leq 50,0$	50 %
$> 1,0$	$> 50,0$	100 %

*Récupération = numérations \geq nadir + $(0,5 \times [\text{numération de base} - \text{nadir}])$

Chez les patients dont les valeurs hématologiques de base sont diminuées (c-à-d. numération leucocytaire $< 3,0 \times 10^9/L$ ou PNN $< 1,5 \times 10^9/L$ ou plaquettes $< 75,0 \times 10^9/L$) avant initiation du traitement

Si, suite au traitement par Vidaza, la réduction de la numération leucocytaire ou des PNN ou des plaquettes par rapport aux numérations antérieures au traitement est $\leq 50 \%$, ou supérieure à 50% mais qu'elle s'accompagne d'une amélioration d'une lignée cellulaire, le cycle suivant ne doit pas être différé et aucun ajustement posologique n'est requis.

Si la réduction de la numération leucocytaire, ou des PNN, ou des plaquettes, est supérieure à 50% par rapport aux numérations antérieures au traitement mais ne s'accompagne d'aucune amélioration de la différenciation cellulaire, le cycle de traitement suivant par Vidaza doit être différé jusqu'à récupération de la numération plaquettaire et des PNN. Si la récupération est obtenue dans un délai de 14 jours, aucun ajustement posologique n'est nécessaire. En revanche, si la récupération ne se produit pas dans ce délai de 14 jours, la cellularité de la moelle osseuse doit être déterminée. Si la cellularité de la moelle osseuse est $> 50 \%$, aucun ajustement posologique n'est requis. Si la cellularité de la moelle osseuse est $\leq 50 \%$, le traitement doit être différé et la dose réduite comme indiqué dans le tableau suivant :

Cellularité de la moelle osseuse	Dose lors du cycle suivant si la récupération n'est pas obtenue dans les 14 jours (%)	
	Récupération* ≤ 21 jours	Récupération* > 21 jours
15-50 %	100 %	50 %
< 15 %	100 %	33 %

*Récupération = numérations \geq nadir + (0,5 x [numération de base – nadir])

Après ces modifications posologiques, la durée du cycle suivant sera ramenée à 28 jours.

Populations particulières

Sujets âgés

Aucun ajustement posologique spécifique n'est recommandé chez les patients âgés. La probabilité d'une insuffisance rénale étant plus importante chez les patients âgés, il pourra être utile de contrôler la fonction rénale.

Patients présentant une insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, l'azacitidine peut être administrée sans ajustement posologique initial (voir rubrique 5.2). En cas de diminution inexplicable du taux de bicarbonate sérique en dessous de 20 mmol/L, la dose doit être réduite de 50 % lors du cycle suivant. En cas d'augmentation inexplicable de la créatinine sérique ou de l'urée sanguine à hauteur de ≥ 2 fois la valeur de base et la limite supérieure de la normale (LSN), le cycle suivant doit être différé jusqu'à ce que les valeurs reviennent à la normale ou à leur niveau de base et la dose doit être réduite de 50 % lors du cycle de traitement suivant (voir rubrique 4.4).

Patients présentant une insuffisance hépatique

Aucune étude formelle n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4). En cas d'insuffisance hépatique sévère, les patients doivent être surveillés attentivement afin de détecter les événements indésirables. Aucune modification spécifique de la dose initiale n'est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique avant le début du traitement ; les ajustements posologiques ultérieurs devront se faire sur la base des valeurs hématologiques. Vidaza est contre-indiqué chez les patients atteints de tumeurs hépatiques malignes à un stade avancé (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Vidaza chez les enfants âgés de 0 à 17 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Une fois reconstitué, Vidaza doit être injecté par voie sous-cutanée dans le haut du bras, la cuisse ou l'abdomen. 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.

Après reconstitution, la suspension ne doit pas être filtrée. Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Tumeur hépatique maligne à un stade avancé (voir rubrique 4.4).

Allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Toxicité hématologique

Le traitement par l'azacitidine est associé à des cas d'anémie, de neutropénie et de thrombocytopénie, en particulier au cours des 2 premiers cycles (voir rubrique 4.8). Une numération sanguine complète doit être réalisée si nécessaire pour contrôler la réponse et la toxicité, mais dans tous les cas, au moins avant chaque cycle de traitement. Après administration de la dose recommandée pour le premier cycle, la dose utilisée lors des cycles suivants devra être réduite ou son administration différée en fonction du nadir des numérations et de la réponse hématologique (voir rubrique 4.2). Il devra être conseillé aux patients de signaler rapidement tout épisode fébrile. Il est également conseillé aux patients et à leurs médecins d'être attentifs aux signes et symptômes d'hémorragie.

Insuffisance hépatique

Aucune étude formelle n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Chez les patients présentant une charge tumorale élevée due à une atteinte métastatique, des cas de coma hépatique progressif et de décès sous traitement par l'azacitidine ont été signalés, en particulier lorsque le taux de base d'albumine sérique de ces patients était < 30 g/L. L'azacitidine est contre-indiquée chez les patients atteints de tumeurs hépatiques malignes à un stade avancé (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale

Des anomalies rénales allant de l'augmentation du taux de créatinine sérique à l'insuffisance rénale et au décès ont été signalées chez des patients traités par l'azacitidine en voie intraveineuse en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques. Par ailleurs, une acidose tubulaire rénale définie par la chute du bicarbonate sérique à < 20 mmol/L associée à une urine alcaline et à une hypokaliémie (potassium sérique < 3 mmol/L), est survenue chez 5 sujets atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) traités par l'azacitidine et l'étoposide. En cas de diminution inexplicquée du bicarbonate sérique (< 20 mmol/L) ou d'augmentation de la créatinine sérique ou de l'urée sanguine, la dose doit être réduite ou son administration différée (voir rubrique 4.2).

Les patients doivent être informés qu'ils doivent signaler immédiatement à leur médecin une oligourie et une anurie.

Bien qu'il n'ait pas été observé de différences cliniquement significatives dans la fréquence des effets indésirables entre les patients ayant une fonction rénale normale et ceux présentant une insuffisance rénale, les patients doivent être surveillés attentivement afin de détecter toute toxicité car l'azacitidine et/ou ses métabolites sont excrétés principalement par les reins (voir rubrique 4.2).

Analyses de laboratoire

Un bilan hépatique et une mesure de la créatinine et du bicarbonate sériques doivent être effectués avant de commencer le traitement et avant chaque cycle de traitement. Une numération sanguine complète doit être réalisée avant de commencer le traitement et, si nécessaire, pour contrôler la réponse et la toxicité, mais dans tous les cas, au minimum avant chaque cycle de traitement, voir également rubrique 4.8.

Affections cardiaques et pulmonaires

La sécurité et l'efficacité de l'azacitidine n'ont pas été établies chez les patients présentant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive sévère, d'affection cardiaque cliniquement instable ou d'affection pulmonaire, ces patients ayant été exclus des études pivots d'enregistrement (AZA PH GL 2003 CL 001 et AZA-AML-001). Les données récentes d'une étude clinique chez des patients ayant des antécédents connus de maladie cardiovasculaire ou pulmonaire ont montré une augmentation significative de l'incidence des événements cardiaques avec l'azacitidine (voir rubrique 4.8). La prudence est donc recommandée en cas de prescription d'azacitidine chez ces patients. Un bilan cardio-pulmonaire doit être envisagé avant et pendant le traitement.

Fasciite nécrosante

Des cas de fasciite nécrosante, dont certains d'issue fatale, ont été rapportés chez des patients traités par Vidaza. Le traitement par Vidaza doit être arrêté chez les patients qui développent une fasciite nécrosante et un traitement approprié doit être instauré immédiatement.

Syndrome de lyse tumorale

Les patients présentant des risques de syndrome de lyse tumorale sont ceux qui ont une charge tumorale élevée avant le traitement. Ces patients doivent être étroitement surveillés et les précautions appropriées doivent être prises.

Syndrome de différenciation

Des cas de syndrome de différenciation (également connu sous le nom de syndrome de l'acide rétinoïque) ont été signalés chez des patients recevant de l'azacitidine injectable. Le syndrome de différenciation peut être mortel et les symptômes et les observations cliniques incluent une détresse respiratoire, des infiltrats pulmonaires, de la fièvre, une éruption cutanée, un œdème pulmonaire, un œdème périphérique, une prise de poids rapide, des épanchements pleuraux, des épanchements péricardiques, une hypotension et un dysfonctionnement rénal (voir rubrique 4.8). Un traitement par des corticostéroïdes IV à forte dose et une surveillance hémodynamique doivent être envisagés dès l'apparition des premiers symptômes ou signes évocateurs d'un syndrome de différenciation. L'arrêt temporaire du traitement par azacitidine injectable doit être envisagé jusqu'à disparition des symptômes et, en cas de reprise du traitement, la prudence est recommandée.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

D'après les données *in vitro*, le métabolisme de l'azacitidine ne semble pas être médié par les isoenzymes du cytochrome P450 (CYP), les UDP-glucuronosyl-transférases (UGT), les sulfotransférases (SULT) et les glutathion transférases (GST) ; la survenue d'interactions liées à ces enzymes de métabolisation *in vivo* est donc jugée improbable.

La survenue d'effets inhibiteurs ou inducteurs cliniquement significatifs de l'azacitidine sur les enzymes du cytochrome P450 est improbable (voir rubrique 5.2).

Aucune étude clinique formelle des interactions médicamenteuses de l'azacitidine n'a été réalisée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement. Les hommes doivent être informés qu'ils ne doivent pas concevoir pendant le traitement et qu'ils doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 3 mois après l'arrêt du traitement.

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes sur l'utilisation de l'azacitidine chez la femme enceinte. Des études effectuées chez la souris ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Compte tenu des résultats des études chez l'animal et de son mécanisme d'action, l'azacitidine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse, en particulier pendant le premier trimestre, à moins d'une nécessité absolue. Les effets bénéfiques du traitement doivent être évalués au cas par cas au regard des risques éventuels encourus par le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si l'azacitidine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Compte tenu des effets indésirables graves possibles chez l'enfant allaité, l'allaitement est contre-indiqué pendant le traitement par l'azacitidine.

Fertilité

Il n'existe pas de données concernant les effets de l'azacitidine sur la fertilité humaine. Chez l'animal, des effets indésirables sur la fertilité des mâles ont été décrits avec l'azacitidine (voir rubrique 5.3). Avant de commencer le traitement, il est conseillé aux patients de sexe masculin de se renseigner sur les procédures de conservation du sperme.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'azacitidine a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Une fatigue a été rapportée pendant le traitement par l'azacitidine. La prudence est donc recommandée en cas de conduite ou d'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Population de patients adultes présentant un SMD, une LMMC ou une LAM (avec 20 à 30 % de blastes médullaires)

Des effets indésirables jugés potentiellement ou probablement en rapport avec l'administration de Vidaza sont survenus chez 97 % des patients.

Les effets indésirables graves relevés le plus fréquemment lors de l'étude pivot (AZA PH GL 2003 CL 001) ont été notamment des neutropénies fébriles (8,0 %) et des anémies (2,3 %) qui ont également été signalés lors des études complémentaires (CALGB 9221 et CALGB 8921). Les autres effets indésirables graves observés dans ces trois études ont été notamment des infections telles que septicémies sur neutropénie (0,8 %) et des pneumonies (2,5 %) (certaines d'issue fatale), des thrombocytopénies (3,5 %), des réactions d'hypersensibilité (0,25 %) et des événements hémorragiques (par exemple hémorragie cérébrale [0,5 %], hémorragie gastro-intestinale [0,8 %] et hémorragie intracrânienne [0,5 %]).

Les effets indésirables signalés le plus fréquemment lors du traitement par l'azacitidine ont été les réactions hématologiques (71,4 %), notamment la thrombocytopénie, la neutropénie et la leucopénie (généralement de grade 3 à 4), les événements gastro-intestinaux (60,6 %), notamment les nausées et les vomissements (généralement de grade 1 à 2), et les réactions au site d'injection (77,1 % ; généralement de grade 1 à 2).

Population de patients adultes âgés de 65 ans et plus présentant une LAM avec > 30 % de blastes médullaires

Les effets indésirables graves les plus fréquents (≥ 10 %) observés dans le bras de traitement par l'azacitidine de l'étude AZA-AML-001 ont été notamment des neutropénies fébriles (25,0 %), des pneumonies (20,3 %) et des pyrexies (10,6 %). Les autres effets indésirables graves signalés moins fréquemment dans le bras de traitement par l'azacitidine ont été notamment : septicémie (5,1 %), anémie (4,2 %), septicémie sur neutropénie (3,0 %), infection urinaire (3,0 %), thrombocytopénie (2,5 %), neutropénie (2,1 %), cellulite (2,1 %) et vertiges (2,1 %) et dyspnée (2,1 %).

Les effets indésirables signalés le plus fréquemment (≥ 30 %) lors du traitement par l'azacitidine ont été des événements gastro-intestinaux, notamment des constipations (41,9 %), des nausées (39,8 %) et des diarrhées (36,9 % ; généralement de grade 1 ou 2), des troubles généraux et anomalies au site d'administration, notamment des pyrexies (37,7 % ; généralement de grade 1 ou 2) et des événements hématologiques, notamment des neutropénies fébriles (32,2 %) et des neutropénies (30,1 % ; généralement de grade 3 ou 4).

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau 1 ci-dessous liste les effets indésirables associés au traitement par l'azacitidine qui ont été observés dans les principales études cliniques menées dans les SMD et la LAM et rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence

indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les effets indésirables sont présentés dans le tableau ci-dessous en fonction de la fréquence la plus élevée observée dans l'une des principales études cliniques.

Tableau 1 : Effets indésirables observés chez des patients présentant un SMD ou une LAM traités par l'azacitidine (rapportés dans le cadre des études cliniques et de la pharmacovigilance)

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations	pneumonie* (y compris bactérienne, virale et fongique), rhinopharyngite	septicémie* (y compris bactérienne, virale et fongique), septicémie sur neutropénie*, infection respiratoire (y compris des voies respiratoires supérieures et bronchite), infection urinaire, cellulite, diverticulite, mycose buccale, sinusite, pharyngite, rhinite, herpès, infection cutanée			fasciite nécrosante*
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)					syndrome de différenciation*, a
Affections hématologiques et du système lymphatique	neutropénie fébrile*, neutropénie, leucopénie, thrombocytopénie, anémie	pancytopénie*, aplasie médullaire			
Affections du système immunitaire			réactions d'hypersensibilité		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	anorexie, diminution de l'appétit, hypokaliémie	déshydratation		syndrome de lyse tumorale	
Affections psychiatriques	insomnie	état confusionnel, anxiété			
Affections du système nerveux	vertiges, céphalées	hémorragie intracrânienne*, syncope, somnolence, léthargie			
Affections oculaires		hémorragie oculaire, hémorragie conjonctivale			
Affections cardiaques		épanchement péricardique	péricardite		

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Affections vasculaires		hypotension*, hypertension, hypotension orthostatique, hématome			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	dyspnée, épistaxis	épanchement pleural, dyspnée d'effort, douleur pharyngo-laryngée		pneumopathie interstitielle	
Affections gastro-intestinales	diarrhée, vomissements, constipation, nausées, douleurs abdominales (y compris inconfort aux niveaux supérieur et inférieur de l'abdomen)	hémorragie gastro-intestinale* (y compris hémorragie buccale), hémorragie hémorroïdaire, stomatite, hémorragie gingivale, dyspepsie			
Affections hépatobiliaires			insuffisance hépatique*, coma hépatique progressif		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	pétéchies, prurit (y compris prurit généralisé), éruption cutanée, ecchymoses	purpura, alopecie, urticaire, érythème, éruption maculaire	dermatose neutrophilique fébrile aiguë, pyoderma gangrenosum		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	arthralgie, douleurs musculo-squelettiques (y compris dorsalgies, douleurs osseuses et douleurs aux extrémités)	spasmes musculaires, myalgie			
Affections du rein et des voies urinaires		insuffisance rénale*, hématurie, augmentation du taux de créatinine sérique	acidose tubulaire rénale		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	pyrexie*, fatigue, asthénie, douleurs thoraciques, érythème au site d'injection, douleur au site d'injection, réaction (non précisée) au site d'injection	ecchymose, hématome, induration, éruption cutanée, prurit, inflammation, décoloration, nodule et hémorragie (au site d'injection), malaise, frissons, hémorragie au site du cathéter		nécrose (au site d'injection)	
Investigations	perte de poids				

* = de rares cas fatals ont été rapportés.

^a = voir rubrique 4.4

Description de certains effets indésirables

Effets indésirables hématologiques

Les effets indésirables hématologiques signalés le plus fréquemment ($\geq 10\%$) en association avec le traitement par l'azacitidine sont les anémies, les thrombocytopénies, les neutropénies, les neutropénies fébriles et les leucopénies, et sont généralement de grade 3 ou 4. Le risque de survenue de ces événements est plus important pendant les 2 premiers cycles, après quoi ils deviennent moins fréquents chez le patient dont la fonction hématologique se rétablit. Dans la plupart des cas, les effets indésirables hématologiques ont été pris en charge par le biais d'une surveillance régulière des numérations sanguines complètes et, si nécessaire, en différant l'administration de l'azacitidine lors du cycle suivant, à l'aide d'une prophylaxie antibiotique et/ou d'un traitement de support par facteur de croissance (G-CSF, par exemple) pour la neutropénie et de transfusions pour l'anémie ou la thrombocytopénie.

Infections

L'insuffisance médullaire peut entraîner une neutropénie et un risque accru d'infection. Des effets indésirables graves, tels que des septicémies, y compris des septicémies sur neutropénie et des pneumonies, dont certaines d'issue fatale, ont été signalés chez des patients recevant de l'azacitidine. Les infections peuvent être prises en charge en utilisant des agents anti-infectieux associés à un traitement de support par facteur de croissance (G-CSF, par exemple) pour la neutropénie.

Hémorragies

Des hémorragies peuvent se produire chez les patients sous azacitidine. Des effets indésirables graves tels que des hémorragies gastro-intestinales et des hémorragies intracrâniennes ont été rapportés. Les patients doivent être surveillés afin de détecter les signes et symptômes d'hémorragie, en particulier en cas de thrombocytopénie préexistante ou liée au traitement.

Hypersensibilité

De graves réactions d'hypersensibilité ont été décrites chez des patients sous azacitidine. En cas de réaction de type anaphylactique, le traitement par l'azacitidine doit être immédiatement interrompu et un traitement symptomatique adapté doit être instauré.

Effets indésirables cutanés et du tissu sous-cutané

En majorité, les effets indésirables cutanés et sous-cutanés concernent le site d'injection. Aucun de ces effets indésirables n'a nécessité d'interrompre le traitement par l'azacitidine ou de réduire la dose d'azacitidine lors des études pivots. Les effets indésirables sont survenus majoritairement au cours des 2 premiers cycles de traitement et ont eu tendance à diminuer lors des cycles suivants. Les effets indésirables sous-cutanés tels que éruption/inflammation/prurit au site d'injection, éruption cutanée, érythème et lésion cutanée peuvent nécessiter un traitement concomitant par des antihistaminiques, des corticostéroïdes et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) notamment. Ces réactions cutanées doivent être différenciées des infections des tissus mous survenant parfois au site d'injection. Des infections des tissus mous, incluant une cellulite et une fasciite nécrosante d'issue fatale dans de rares cas, ont été rapportées avec l'azacitidine dans le cadre de la pharmacovigilance. Pour la prise en charge clinique des effets indésirables infectieux, voir la rubrique 4.8 Infections.

Effets indésirables gastro-intestinaux

Les effets indésirables gastro-intestinaux signalés le plus fréquemment en association avec le traitement par l'azacitidine ont été notamment la constipation, la diarrhée, les nausées et les vomissements. Ces effets indésirables ont été pris en charge à l'aide d'un traitement symptomatique par des antiémétiques pour les nausées et les vomissements, des anti-diarrhéiques pour la diarrhée et des laxatifs et/ou émoullients fécaux pour la constipation.

Effets indésirables rénaux

Des anomalies rénales, allant de l'augmentation du taux de créatinine sérique et d'une hématurie à l'acidose tubulaire rénale, à l'insuffisance rénale et au décès, ont été signalées chez des patients traités par l'azacitidine (voir rubrique 4.4).

Effets indésirables hépatiques

Chez les patients présentant une charge tumorale élevée due à une atteinte métastatique, des cas d'insuffisance hépatique, de coma hépatique progressif et de décès ont été rapportés pendant le traitement par l'azacitidine (voir rubrique 4.4).

Événements cardiaques

Les données d'une étude clinique permettant l'inclusion de patients ayant des antécédents connus de maladie cardiovasculaire ou pulmonaire ont montré une augmentation des événements cardiaques chez les patients présentant une LAM nouvellement diagnostiquée traités par l'azacitidine (voir rubrique 4.4).

Population âgée

Les données de sécurité concernant l'utilisation de l'azacitidine chez les patients âgés de 85 ans et plus sont limitées (avec 14 patients [5,9 %] âgés de 85 ans et plus traités au cours de l'étude AZA-AML-001).

Population pédiatrique

Dans l'étude AZA-JMML-001, 28 patients pédiatriques (âgés de 1 mois à moins de 18 ans) ont été traités par Vidaza pour un SMD (n = 10) ou une leucémie myélomonocytaire juvénile (LMMJ) (n = 18) (voir rubrique 5.1).

Les 28 patients ont tous présenté au moins 1 événement indésirable et 17 (60,7 %) ont présenté au moins un événement indésirable lié au traitement. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés pour la totalité de la population pédiatrique étaient la pyrexie, des événements hématologiques comme l'anémie, la thrombopénie et la neutropénie fébrile, et des événements gastro-intestinaux tels la constipation et les vomissements.

Trois (3) sujets ont souffert d'un événement lié au traitement, ayant conduit à un arrêt du traitement (pyrexie, progression de la maladie et douleurs abdominales).

Dans l'étude AZA-AML-004, 7 patients pédiatriques (âgés de 2 à 12 ans) ont été traités par Vidaza pour une LAM en rechute moléculaire après une première rémission complète [RC1] (voir rubrique 5.1).

Les 7 patients ont tous présenté au moins 1 événement indésirable lié au traitement. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés étaient la neutropénie, les nausées, la leucopénie, la thrombopénie, la diarrhée et l'élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT). Deux patients ont présenté un événement lié au traitement ayant entraîné l'interruption de ce dernier (neutropénie et neutropénie fébrile).

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié parmi le nombre limité de patients pédiatriques traités par Vidaza au cours de l'étude clinique. Le profil de sécurité global est cohérent avec celui de la population adulte.

Déclaration des effets indésirables suspects

La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Un cas de surdosage de l'azacitidine a été signalé lors des études cliniques. Un patient a présenté une diarrhée, des nausées et des vomissements après avoir reçu une dose intraveineuse unique de 290 mg/m² environ, soit près de 4 fois la dose initiale recommandée.

En cas de surdosage, l'état du patient devra être surveillé par des numérations sanguines appropriées et un traitement d'appoint devra être mis en œuvre au besoin. Aucun antidote spécifique à l'azacitidine en cas de surdosage n'est connu.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, analogues de la pyrimidine, Code ATC : L01BC07

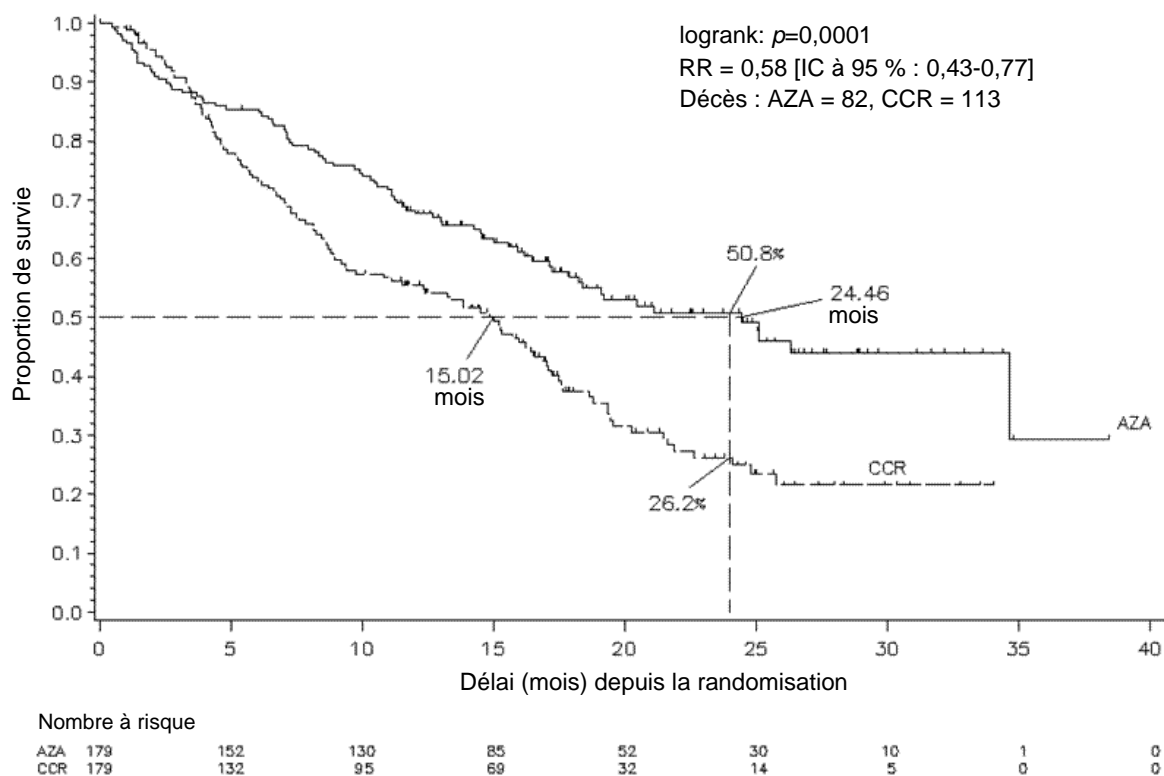
Mécanisme d'action

L'azacitidine pourrait exercer ses effets antinéoplasiques par des mécanismes multiples comprenant une cytotoxicité directe à l'encontre des cellules hématopoïétiques anormales de la moelle osseuse et une hypométhylation de l'ADN. Les effets cytotoxiques de l'azacitidine pourraient résulter de mécanismes multiples, comprenant l'inhibition de la synthèse de l'ADN, de l'ARN et de protéines, son incorporation dans l'ARN et l'ADN, et l'activation des voies de dégradation de l'ADN. Les cellules non prolifératives sont relativement insensibles à l'azacitidine. L'incorporation de l'azacitidine dans l'ADN entraîne l'inactivation des ADN méthyltransférases, ce qui engendre une hypométhylation de l'ADN. L'hypométhylation de l'ADN des gènes qui sont impliqués dans la régulation du cycle cellulaire normal, la différenciation et les voies de l'apoptose, et qui présentent une méthylation aberrante peut entraîner une réexpression des gènes suppresseurs de tumeurs et une restauration de leurs fonctions. L'importance relative de l'hypométhylation de l'ADN par rapport à la cytotoxicité ou aux autres activités de l'azacitidine en termes de résultats cliniques observés n'a pas été établie.

Efficacité et sécurité cliniques

Population de patients adultes (SMD, LMMC et LAM [avec 20 à 30 % de blastes médullaires])
L'efficacité et la sécurité de Vidaza ont été étudiées dans une étude comparative, internationale, multicentrique, contrôlée, ouverte, randomisée, sur groupes parallèles, de phase 3 (AZA PH GL 2003 CL 001) chez des patients adultes atteints de : SMD à risque intermédiaire-2 ou élevé selon l'index pronostique international (*International Prognostic Scoring System*, IPSS), anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB), anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation (AREB-T) et leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) modifiée selon le système de classification franco-américano-britannique (FAB). L'AREB-T (21 à 30 % de blastes) est désormais classée parmi les LAM d'après le système de classification actuel de l'OMS. L'azacitidine ajoutée au traitement symptomatique optimal (*Best Supportive Care*, BSC) (n = 179) a été comparée aux traitements classiques (*Conventional Care Regimens*, CCR). Les CCR étaient constitués du BSC seul (n = 105), de cytarabine à faible dose plus le BSC (n = 49) ou d'une chimiothérapie d'induction standard plus le BSC (n = 25). Le choix d'un des trois CCR a été fait par le médecin pour chaque patient avant la randomisation. Les patients ont reçu le CCR préalablement sélectionné s'ils n'étaient pas randomisés dans le groupe de traitement par Vidaza. Entre autres critères d'inclusion, les patients devaient présenter un indice de performance ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de 0 à 2. Les patients atteints de SMD secondaire ont été exclus de l'étude. Le critère d'évaluation principal de l'étude était la durée de survie globale. Vidaza a été administré par injection sous-cutanée à la dose de 75 mg/m² quotidiennement pendant 7 jours, suivis d'une période de repos de 21 jours (cycle de traitement de 28 jours) pendant une durée médiane de 9 cycles (intervalle = 1 à 39) et une durée moyenne de 10,2 cycles. Au sein de la population en intention de traiter (ITT), l'âge médian était de 69 ans (intervalle : 38 à 88 ans).

Dans la population en ITT, constituée de 358 patients (179 sous azacitidine et 179 sous CCR), le traitement par Vidaza a été associé à une durée de survie médiane de 24,46 mois contre 15,02 mois chez les patients sous CCR, soit une différence de 9,4 mois, avec une valeur de $p = 0,0001$ avec le test du log-rank stratifié. Le rapport de risque (RR) correspondant aux effets de ce traitement a été de 0,58 (IC à 95 % : 0,43 ; 0,77). Le taux de survie à deux ans a été de 50,8 % chez les patients sous azacitidine contre 26,2 % chez les patients sous CCR ($p < 0,0001$).



Abréviations : AZA = azacitidine ; CCR = traitements classiques (*conventional care regimens*) ; IC = intervalle de confiance ; RR = Rapport de risque

Les bénéfices de Vidaza en termes de survie ont été cohérents indépendamment du traitement CCR choisi (BSC seul, cytarabine à faible dose plus BSC ou chimiothérapie d'induction standard plus BSC) dans le groupe témoin.

Lorsque les différents sous-groupes cytogénétiques IPSS ont été analysés, des résultats similaires ont été obtenus en termes de survie globale médiane dans tous les groupes (profils cytogénétiques de bon pronostic, de pronostic intermédiaire ou de mauvais pronostic y compris les monosomies 7).

Les analyses des sous-groupes par classes d'âge ont fait apparaître une augmentation de la survie globale médiane dans tous les groupes (< 65 ans, ≥ 65 ans et ≥ 75 ans).

Le traitement par Vidaza a été associé à un délai médian avant décès ou transformation en LAM de 13,0 mois contre 7,6 mois chez les patients sous CCR, soit une amélioration de 5,4 mois avec une valeur de $p = 0,0025$ avec le test du log-rank stratifié.

Le traitement par Vidaza a également été associé à une réduction des cytopénies et des symptômes associés. Le traitement par Vidaza a entraîné une réduction du besoin en transfusions de plaquettes et de globules rouges. Sur l'ensemble des patients du groupe sous azacitidine qui étaient initialement dépendants des transfusions de globules rouges, 45,0 % sont devenus indépendants des transfusions de globules rouges pendant la période de traitement, contre 11,4 % dans les groupes sous CCR poolés (soit une différence statistiquement significative ($p < 0,0001$) de 33,6 % (IC à 95 % : 22,4 ; 44,6). Parmi les patients initialement dépendants des transfusions de globules rouges devenus indépendants, la durée médiane de cette indépendance a été de 13 mois dans le groupe sous azacitidine.

La réponse au traitement a été évaluée par l'investigateur ou par le Comité de revue indépendant (CRI). La réponse globale (rémission complète [RC] + rémission partielle [RP]) déterminée par l'investigateur a été de 29 % dans le groupe sous azacitidine et de 12 % dans les groupes sous CCR poolés ($p = 0,0001$). La réponse globale (RC + RP) déterminée par le CRI dans l'étude AZA PH GL 2003 CL 001 a été de 7 % (12/179) dans le groupe sous azacitidine contre 1 % (2/179) dans les groupes sous CCR poolés ($p = 0,0113$). Les différences entre les évaluations du CRI et de l'investigateur s'expliquent par l'utilisation des critères du groupe de travail international (*International Working Group*, IWG), lesquels requièrent une amélioration des numérations sanguines périphériques et le maintien de cette amélioration pendant au minimum 56 jours. Un bénéfice en termes de survie a également été démontré chez les patients n'ayant pas obtenu de réponse complète/partielle suite au traitement par l'azacitidine. Une amélioration hématologique (majeure ou mineure) déterminée par le CRI a été obtenue chez 49 % des patients sous azacitidine contre 29 % des patients dans les groupes sous CCR poolés ($p < 0,0001$).

Sur l'ensemble des patients présentant initialement une ou plusieurs anomalies cytogénétiques, le pourcentage de patients ayant bénéficié d'une réponse cytogénétique majeure a été similaire dans le groupe sous azacitidine et dans les groupes sous CCR poolés. Le taux de réponses cytogénétiques mineures a été supérieur de façon statistiquement significative ($p = 0,0015$) dans le groupe sous azacitidine (34 %) par rapport aux groupes sous CCR poolés (10 %).

Population de patients adultes âgés de 65 ans et plus présentant une LAM avec > 30 % de blastes médullaires

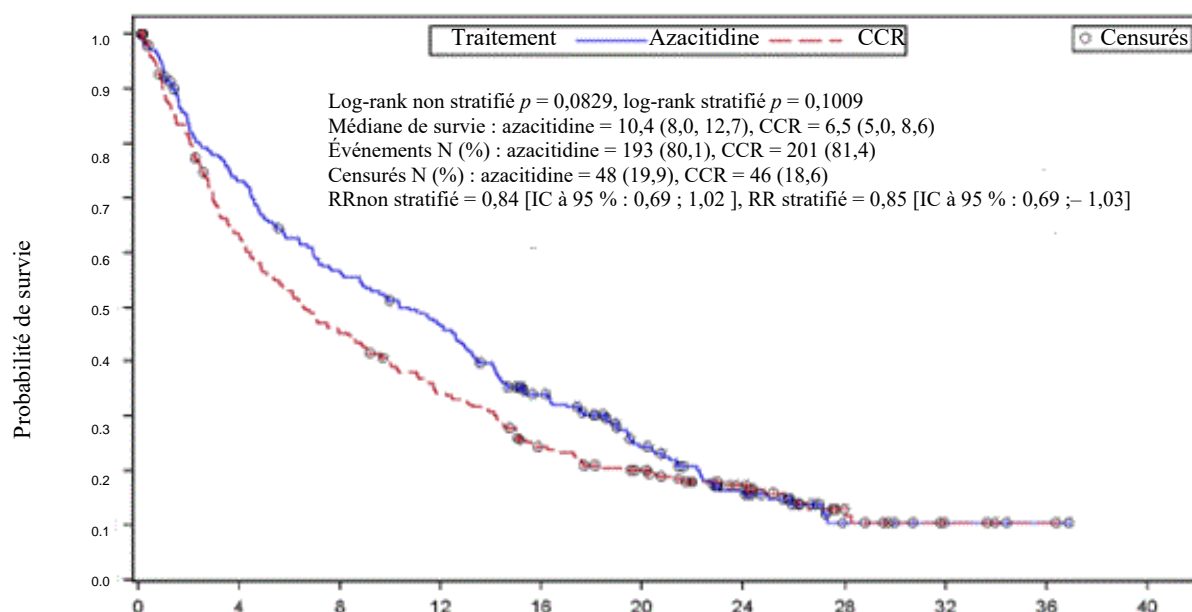
Les résultats présentés ci-dessous représentent la population en intention de traiter évaluée dans l'étude AZA-AML-001 (voir la rubrique 4.1 pour l'indication autorisée).

L'efficacité et la sécurité de Vidaza ont été étudiées dans une étude de phase 3 internationale, multicentrique, contrôlée, ouverte, sur groupes parallèles, chez des patients âgés de 65 ans et plus présentant une LAM *de novo* ou secondaire récemment diagnostiquée avec > 30 % de blastes médullaires selon la classification de l'OMS, qui n'étaient pas éligibles à une GCSH. Vidaza plus BSC (n = 241) a été comparé aux CCR. Les CCR consistaient en BSC seul (n = 45), cytarabine à faible dose plus BSC (n = 158) ou chimiothérapie intensive standard avec cytarabine et anthracycline plus BSC (n = 44). Le choix d'un des trois CCR a été fait par le médecin pour chaque patient avant la randomisation. Les patients ont reçu le CCR préalablement sélectionné s'ils n'étaient pas randomisés dans le bras de traitement par Vidaza. Parmi les critères d'inclusion, les patients devaient avoir un indice de performance ECOG de 0 à 2 et présenter des anomalies cytogénétiques de risque intermédiaire ou défavorable. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la durée de survie globale.

Vidaza a été administré par voie SC à la dose de 75 mg/m²/jour pendant 7 jours, suivis d'une période de repos de 21 jours (cycle de traitement de 28 jours), pendant un nombre médian de 6 cycles (intervalle : 1 à 28) ; les patients du groupe BSC seul ont été traités pendant un nombre médian de 3 cycles (intervalle : 1 à 20), les patients du groupe cytarabine à faible dose pendant un nombre médian de 4 cycles (intervalle : 1 à 25) et les patients du groupe chimiothérapie intensive standard pendant un nombre médian de 2 cycles (intervalle : 1 à 3, cycle d'induction plus 1 ou 2 cycle(s) de consolidation).

Les paramètres individuels initiaux étaient comparables entre les groupes Vidaza et CCR. L'âge médian des patients était de 75,0 ans (intervalle : 64 à 91 ans), 75,2 % étaient caucasiens et 59,0 % étaient des hommes. Lors de l'inclusion, 60,7 % des patients présentaient une LAM sans spécification particulière, 32,4 % une LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies, 4,1 % une néoplasie myéloïde secondaire à un traitement et 2,9 % une LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes selon la classification de l'OMS.

Dans l'analyse en ITT portant sur 488 patients (241 patients traités par Vidaza et 247 patients recevant un CCR), le traitement par Vidaza a été associé à une durée de survie médiane de 10,4 mois *versus* 6,5 mois chez les patients recevant un CCR, soit une différence de 3,8 mois, avec une valeur de $p = 0,1009$ selon un test du log-rank stratifié (bilatéral). Le rapport de risque (RR) pour l'effet du traitement a été de 0,85 (IC à 95 % = 0,69 ; 1,03). Les taux de survie à un an ont été de 46,5 % chez les patients recevant Vidaza *versus* 34,3 % chez les patients recevant un CCR.



Nombre à risque	Délai (mois) depuis la randomisation										
	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40
CCR	247	150	108	80	53	40	25	10	3	1	0
Azacitidine	241	174	133	109	73	44	22	5	3	2	0

Le modèle à risques proportionnels de Cox ajusté pour les facteurs pronostiques initiaux prédéfinis a montré un RR de 0,80 pour Vidaza *versus* CCR (IC à 95 % = 0,66 ; 0,99, $p = 0,0355$).

De plus, bien que l'étude n'ait pas eu la puissance nécessaire pour démontrer une différence statistiquement significative dans la comparaison du groupe traité par l'azacitidine aux groupes recevant les CCR présélectionnés, la survie chez les patients traités par Vidaza a été plus longue comparé aux options de traitement CCR, BSC seul et cytarabine à faible dose plus BSC, et comparable à celle observée dans le bras recevant la chimiothérapie intensive standard plus BSC.

Dans tous les sous-groupes prédéfinis (âge [< 75 ans et ≥ 75 ans], sexe, groupe ethnique, indice de performance ECOG [0 ou 1 et 2], risque cytogénétique lors de l'inclusion [intermédiaire et défavorable], région géographique, classification OMS de la LAM [incluant LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies], numération leucocytaire lors de l'inclusion [$\leq 5 \times 10^9/L$ et $> 5 \times 10^9/L$], taux de blastes médullaires lors de l'inclusion [$\leq 50\%$ et $> 50\%$] et antécédents de SMD), il a été observé une tendance à un bénéfice de SG en faveur de Vidaza. Le RR pour la SG a atteint la significativité statistique dans quelques sous-groupes prédéfinis, dont les patients ayant un risque cytogénétique défavorable, les patients présentant une LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies, les patients âgés de moins de 75 ans, les femmes et les patients blancs.

Les réponses hématologique et cytogénétique ont été évaluées par les investigateurs et par le CRI avec des résultats comparables. Le taux de réponse globale (rémission complète [RC] + rémission complète avec récupération incomplète de la numération sanguine [RCi]) déterminé par le CRI a été de 27,8 % dans le bras recevant Vidaza et de 25,1 % dans les bras sous CCR poolés ($p = 0,5384$). Chez les patients ayant obtenu une RC ou une RCi, la durée de rémission médiane a été de 10,4 mois (IC à 95 % = 7,2 ; 15,2) chez les patients recevant Vidaza et de 12,3 mois (IC à 95 % = 9,0 ; 17,0) chez les patients recevant un CCR. Un bénéfice en termes de survie a également été démontré pour Vidaza par rapport aux CCR chez les patients qui n'avaient pas obtenu de réponse complète.

Le traitement par Vidaza a amélioré les numérations sanguines périphériques et a entraîné une diminution du besoin de transfusions de globules rouges (GR) et de plaquettes. Un patient était considéré comme dépendant des transfusions de globules rouges ou de plaquettes lors de l'inclusion s'il avait reçu une ou plusieurs transfusions de GR ou de plaquettes au cours des 56 jours (8 semaines) précédant ou suivant la randomisation respectivement. Un patient était considéré comme indépendant des transfusions de GR ou de plaquettes pendant la période de traitement s'il n'avait pas reçu de transfusions de GR ou de plaquettes pendant 56 jours consécutifs au cours de la période de notification.

Chez les patients du bras Vidaza qui étaient initialement dépendants des transfusions de globules rouges, 38,5 % (IC à 95 % = 31,1 ; 46,2) sont devenus indépendants des transfusions de GR pendant la période de traitement contre 27,6 % (IC à 95 % = 20,9 ; 35,1) des patients des groupes CCR poolés. Chez les patients qui étaient initialement dépendants des transfusions de globules rouges et qui sont devenus indépendants des transfusions pendant la période de traitement, la durée médiane d'indépendance aux transfusions de GR a été de 13,9 mois dans le bras Vidaza et n'a pas été atteinte dans le bras CCR.

Chez les patients du bras Vidaza qui étaient dépendants des transfusions de plaquettes lors de l'inclusion, 40,6 % (IC à 95 % = 30,9 ; 50,8) sont devenus indépendants des transfusions pendant la période de traitement contre 29,3 % (IC à 95 % = 19,7 ; 40,4) des patients des groupes CCR poolés. Chez les patients qui étaient initialement dépendants des transfusions de plaquettes et qui sont devenus indépendants des transfusions pendant la période de traitement, la durée médiane d'indépendance aux transfusions de plaquettes a été de 10,8 mois dans le bras Vidaza et de 19,2 mois dans le bras CCR.

La qualité de vie liée à la santé (QdVLS) a été évaluée à l'aide du questionnaire de base sur la qualité de vie de l'*European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC QLQ-C30). Les données de QdVLS ont pu être analysées pour un sous-groupe de la population totale de l'étude. Malgré des limites dans l'analyse, les données disponibles semblent indiquer que les patients ne présentent pas une détérioration significative de la qualité de vie pendant le traitement par Vidaza.

Population pédiatrique

L'étude AZA-JMML-001 était une étude de phase II, internationale, multicentrique, en ouvert, visant à évaluer la pharmacocinétique, la pharmacodynamique, la sécurité et l'activité de Vidaza avant une GCSH chez des patients pédiatriques atteints d'un SMD ou d'une LMMJ avancé(e) nouvellement diagnostiqué(e). L'objectif principal de l'étude clinique était d'évaluer l'effet de Vidaza sur le taux de réponse au Cycle 3, Jour 28.

Les patients (SMD, $n = 10$; LMMJ, $n = 18$, 3 mois à 15 ans ; 71 % de garçons) ont été traités par 75 mg/m² de Vidaza par voie intraveineuse, quotidiennement les Jours 1 à 7 d'un cycle de 28 jours pendant un minimum de 3 cycles et un maximum de 6 cycles.

L'inclusion dans le bras SMD de l'étude a été arrêtée après 10 patients SMD en raison du manque d'efficacité : aucune réponse confirmée n'a été rapportée pour ces 10 patients.

Dans le bras LMMJ de l'étude, 18 patients (13 avec la mutation somatique PTPN11, 3 avec NRAS et 1 avec KRAS, et 1 diagnostic clinique de neurofibromatose de type 1 [NF-1]) ont été inclus. Seize patients ont effectué 3 cycles de traitement et 5 ont terminé les 6 cycles. Un total de 11 patients LMMJ a présenté une réponse clinique au Cycle 3, Jour 28, et parmi ces 11 sujets, 9 (50 %) avaient une

réponse clinique confirmée (3 sujets avec une RCc et 6 sujets avec une RPc). Parmi la cohorte de patients LMMJ traités par Vidaza, 7 patients (43,8 %) ont montré une réponse plaquettaire soutenue (numération $\geq 100 \times 10^9/L$) et 7 patients (43,8 %) ont nécessité une transfusion à la GCSH. La GCSH a pu être effectuée chez 17 patients sur les 18.

En raison de sa conception (petit nombre de patients et différents facteurs de confusion), cette étude ne permet pas de conclure si Vidaza avant la GCSH améliore la survie chez les patients LMMJ.

L'étude AZA-AML-004 était une étude de phase II, multicentrique et en ouvert, visant à évaluer la sécurité, la pharmacodynamique et l'efficacité de Vidaza par rapport à l'absence de tout traitement anticancéreux chez l'enfant et le jeune adulte présentant une LAM en rechute moléculaire après une RC1.

Sept patients (âge médian : 6,7 ans [intervalle : 2 à 12 ans] ; 71,4 % de garçons) ont été traités par 100 mg/m² de Vidaza par voie intraveineuse quotidiennement les Jours 1 à 7 de chaque cycle de 28 jours pendant un maximum de 3 cycles.

Cinq patients ont passé une évaluation de la maladie résiduelle minimale (MRM) le Jour 84. 4 d'entre eux ont atteint une stabilisation moléculaire (n = 3) ou une amélioration moléculaire (n = 1) et 1 patient a présenté une rechute clinique. Six des 7 patients (90 % [IC à 95 % = 0,4 ; 1,0]) traités par l'azacitidine avaient reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH).

En raison de la faible taille de l'échantillon, l'efficacité de Vidaza chez les patients pédiatriques présentant une LAM ne peut pas être établie.

Voir la rubrique 4.8 pour des informations sur la sécurité.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration sous-cutanée d'une dose unique de 75 mg/m², l'azacitidine a été rapidement absorbée, avec un pic de concentration plasmatique de 750 ± 403 ng/mL atteint 0,5 h après l'administration (premier prélèvement effectué). La biodisponibilité absolue de l'azacitidine administrée par voie sous-cutanée par rapport à l'azacitidine administrée par voie intraveineuse (doses uniques de 75 mg/m²) a été d'approximativement 89 % d'après l'aire sous la courbe (ASC).

L'aire sous la courbe et la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de l'azacitidine administrée par voie sous-cutanée ont été approximativement proportionnelles dans l'intervalle de doses de 25 à 100 mg/m².

Distribution

Suite à l'administration intraveineuse, le volume de distribution moyen a été de 76 ± 26 L et la clairance systémique de 147 ± 47 L/h.

Biotransformation

D'après les données *in vitro*, le métabolisme de l'azacitidine ne semble pas être médié par les isoenzymes du cytochrome P450 (CYP), les UDP-glucuronosyl-transférases (UGT), les sulfotransférases (SULT) et les glutathion transférases (GST).

L'azacitidine subit une hydrolyse spontanée et une désamination par la cytidine désaminase. Au niveau des fractions hépatiques humaines S9, la formation des métabolites a été indépendante du NADPH, ce qui implique que les isoenzymes du cytochrome P450 ne contribuent pas au métabolisme de l'azacitidine. Une étude *in vitro* de l'azacitidine sur des cultures d'hépatocytes humains indique qu'à des concentrations de 1,0 μ M à 100 μ M (c.-à-d. jusqu'à 30 fois environ la concentration atteinte en pratique clinique), l'azacitidine n'a pas d'effet inducteur sur les CYP 1A2, 2C19, 3A4 ou 3A5. Lors d'études visant à évaluer l'inhibition d'une série d'isoenzymes du cytochrome P450 (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4), l'azacitidine à des concentrations allant

jusqu'à 100 µM n'a pas eu d'effet inhibiteur. Il est donc improbable que l'azacitidine entraîne une induction ou une inhibition des isoenzymes CYP aux concentrations plasmatiques atteintes en pratique clinique.

Élimination

L'azacitidine est rapidement éliminée du plasma, avec une demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) moyenne, après administration sous-cutanée, de 41 ± 8 minutes. Aucune accumulation n'est observée après l'administration sous-cutanée de 75 mg/m² d'azacitidine une fois par jour pendant 7 jours.

L'élimination de l'azacitidine et/ou de ses métabolites se fait principalement par excrétion urinaire. Après administration intraveineuse et sous-cutanée de ¹⁴C-azacitidine, respectivement 85 % et 50 % de la radioactivité administrée ont été retrouvés dans les urines contre < 1 % dans les selles.

Populations particulières

Les effets de l'insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2), du sexe, de l'âge ou des origines ethniques sur les propriétés pharmacocinétiques de l'azacitidine n'ont pas été formellement étudiés.

Population pédiatrique

Dans l'étude AZA-JMML-001, l'analyse pharmacocinétique a été réalisée le Jour 7 du Cycle 1 auprès de 10 patients pédiatriques SMD et 18 patients LMMJ (voir rubrique 5.1). L'âge médian (intervalle) des patients SMD était de 13,3 ans (1,9-15) et de 2,1 ans (0,2-6,9) pour les patients LMMJ.

Après administration intraveineuse d'une dose de 75 mg/m², Vidaza atteint rapidement la C_{max} en 0,083 heure, tant dans la population SMD que LMMJ. Les moyennes géométriques de la C_{max} étaient de 1 797,5 et de 1 066,3 ng/mL, et les moyennes géométriques de l'ASC_{0-∞} étaient de 606,9 et 240,2 ng.h/mL, pour les patients SMD et LMMJ, respectivement. Les moyennes géométriques du volume de distribution des sujets SMD et LMMJ étaient de 103,9 et 61,1 L, respectivement. Il est apparu que l'exposition plasmatique totale du Vidaza était supérieure chez les sujets SMD ; toutefois, une variabilité inter-patient modérée à élevée a été observée tant pour l'ASC que pour la C_{max} .

Les moyennes géométriques de $t_{1/2}$ étaient de 0,4 et de 0,3 heure, et les moyennes géométriques de la clairance étaient de 166,4 et de 148,3 L/h pour SMD et LMMJ, respectivement.

Les données pharmacocinétiques de l'étude AZA-JMML-001 ont été rassemblées et comparées aux données pharmacocinétiques de 6 sujets adultes SMD ayant reçu 75 mg/m² de Vidaza par voie intraveineuse de l'étude AZA-2002-BA-002. La C_{max} et l'ASC_{0-t} moyenne étaient similaires entre les patients adultes et les patients pédiatriques après administration intraveineuse (2 750 ng/mL comparé à 2 841 ng/mL et 1 025 ng.h/mL comparé à 882,1 ng.h/mL, respectivement).

Dans l'étude AZA-AML-004, une analyse pharmacocinétique a été réalisée auprès de 6 des 7 patients pédiatriques qui présentaient au moins une concentration pharmacocinétique mesurable après l'administration d'une dose (voir rubrique 5.1). L'âge médian (intervalle) des patients présentant une LAM était de 6,7 ans (2-12).

Après administration de plusieurs doses de 100 mg/m², les moyennes géométriques de la C_{max} et de l'ASC_{0-tau} le Jour 7 du Cycle 1 étaient de 1 557 ng/mL et de 899,6 ng.h/mL respectivement, avec l'observation d'une forte variabilité interindividuelle (%CV de 201,6 % et de 87,8 % respectivement). Après l'administration intraveineuse, l'azacitidine a rapidement atteint la C_{max} (délai médian de 0,090 heure) avant de diminuer (moyenne géométrique de $t_{1/2}$ de 0,380 heure). Les moyennes géométriques de la clairance et du volume de distribution étaient de 127,2 L/h et de 70,2 L respectivement.

L'exposition pharmacocinétique (à l'azacitidine) observée chez les enfants présentant une LAM en rechute moléculaire après une RC1 était comparable non seulement à l'exposition relevée à partir de données groupées portant sur 10 enfants présentant un SMD et sur 18 enfants présentant une LMMJ, mais également à l'exposition à l'azacitidine documentée chez des adultes présentant un SMD.

Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale n'a pas d'effet majeur sur les paramètres d'exposition pharmacocinétique de l'azacitidine après administration sous-cutanée de doses uniques et répétées. Après administration sous-cutanée d'une dose unique de 75 mg/m², les valeurs d'exposition moyennes (ASC et C_{max}) chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée et sévère étaient augmentées de respectivement 11 à 21 %, 15 à 27 % et 41 à 66 % par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale. Cependant, l'exposition était dans le même intervalle général d'expositions que celles qui sont observées chez les sujets ayant une fonction rénale normale. Chez les patients présentant une insuffisance rénale, l'azacitidine peut être administrée sans ajustement posologique initial, sous réserve que ces patients soient surveillés afin de détecter toute toxicité car l'azacitidine et/ou ses métabolites sont excrétés principalement par les reins.

Caractéristiques pharmacogénomiques

Les effets des polymorphismes connus de la cytidine désaminase sur le métabolisme de l'azacitidine n'ont pas été formellement étudiés.

5.3 Données de sécurité préclinique

L'azacitidine induit des mutations génétiques et des aberrations chromosomiques dans les systèmes cellulaires de bactéries et de mammifères *in vitro*. La carcinogénicité de l'azacitidine a été évaluée chez la souris et le rat. L'azacitidine a induit des tumeurs dans le système hématopoïétique des souris femelles, lorsqu'elle a été administrée par voie intrapéritonéale 3 fois par semaine pendant 52 semaines. Une augmentation de l'incidence des tumeurs du système lymphoréticulaire, des poumons, des glandes mammaires et de la peau a été observée chez les souris traitées par l'azacitidine administrée par voie intrapéritonéale pendant 50 semaines. Une étude du potentiel tumorigène chez le rat a fait apparaître une augmentation de l'incidence des tumeurs testiculaires.

Les études d'embryotoxicité précoce chez la souris ont révélé une fréquence de 44 % de décès embryonnaires intra-utérins (résorption accrue) suite à une injection unique d'azacitidine par voie intrapéritonéale en cours d'organogenèse. Des anomalies du développement cérébral ont été détectées chez la souris sous azacitidine pendant ou avant la soudure de la voûte palatine. Chez le rat, l'azacitidine n'a provoqué aucun effet indésirable lorsqu'elle était administrée avant l'implantation mais elle s'est révélée clairement embryotoxique lorsqu'elle était administrée pendant l'organogenèse. Les anomalies fœtales survenues en cours d'organogenèse chez le rat ont été notamment : anomalies du SNC (exencéphalie/encéphalocèle), anomalies des membres (micromélie, pied bot, syndactylie, oligodactylie) et autres (microphthalmie, micrognathie, laparoschisis, œdème et anomalies costales).

L'administration d'azacitidine chez la souris mâle avant l'accouplement avec une femelle non traitée a entraîné une réduction de la fertilité et des pertes dans la descendance lors du développement embryonnaire et post-natal ultérieur. Le traitement des rats mâles a engendré une réduction de la masse testiculaire et des épидидymes, une diminution de la numération des spermatozoïdes, une réduction des taux de grossesse, une augmentation du nombre d'embryons anormaux et des pertes embryonnaires accrues chez les femelles fécondées (voir rubrique 4.6).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol (E421)

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon de poudre non ouvert :

4 ans

Après reconstitution :

Lorsque Vidaza est reconstitué en utilisant de l'eau pour préparations injectables qui n'a pas été réfrigérée, la durée de stabilité chimique et physique démontrée à l'utilisation pour le médicament reconstitué est de 45 minutes à 25 °C et de 8 heures entre 2 °C et 8 °C.

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. Lorsque Vidaza est reconstitué en utilisant de l'eau pour préparations injectables réfrigérée (2 °C à 8 °C), la durée de stabilité chimique et physique démontrée à l'utilisation pour le médicament reconstitué est de 22 heures entre 2 °C et 8 °C.

D'un point de vue microbiologique, le produit reconstitué doit être utilisé immédiatement. Dans le cas contraire, la durée et les conditions de conservation du médicament reconstitué avant administration relèvent de la responsabilité de l'utilisateur, mais ne doivent en aucun cas dépasser 8 heures entre 2 °C et 8 °C en cas de reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables non réfrigérée ou 22 heures en cas de reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables réfrigérée (2 °C à 8 °C).

6.4 Précautions particulières de conservation

Flacons non ouverts

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Suspension reconstituée

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon incolore en verre de type I fermé hermétiquement par un bouchon en élastomère de butyle et une capsule en aluminium avec un bouton en plastique polypropylène contenant 100 mg d'azacitidine.

Présentation : 1 flacon

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Recommandations pour une manipulation en toute sécurité

Vidaza 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 elle entre en contact avec les muqueuses, rincer abondamment avec de l'eau.

Procédure de reconstitution

Vidaza doit être reconstitué 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). Le 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 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 solidement 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. Lorsque plus d'un flacon est nécessaire, répéter les étapes ci-dessus pour achever la préparation de la suspension. Si la dose requiert plus d'un flacon, elle doit être répartie de façon égale, par exemple, pour une dose de 150 mg = 6 mL, 2 seringues de 3 mL chacune. Une petite quantité de suspension peut rester dans le flacon et l'aiguille et il peut ne pas être possible d'aspirer la totalité de la suspension du flacon.
8. Le contenu de la seringue doit être remis en suspension immédiatement avant l'administration. La seringue contenant la suspension reconstituée doit être laissée à température ambiante pendant 30 minutes au maximum 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. 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 les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3

Calcul d'une dose spécifique

La dose totale basée sur la surface corporelle peut être calculée ainsi :

$$\text{Dose totale (mg)} = \text{dose (mg/m}^2\text{)} \times \text{surface corporelle (m}^2\text{)}$$

Le 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.

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

Mode d'administration

Une fois reconstitué, Vidaza doit être injecté par voie sous-cutanée (introduire l'aiguille avec un angle de 45 à 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 médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/488/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 17 décembre 2008
Date du dernier renouvellement : 13 novembre 2013

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Pays-Bas

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vidaza 25 mg/mL poudre pour suspension injectable
Azacitidine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 100 mg d'azacitidine. Après reconstitution, chaque mL de suspension contient 25 mg d'azacitidine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du mannitol.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour suspension injectable.
1 flacon – 100 mg

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Flacon à usage unique. Agiter vigoureusement la suspension avant administration.
Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Cytotoxique

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Se reporter à la notice pour la durée de conservation du médicament reconstitué.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/08/488/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Vidaza 25 mg/mL poudre pour suspension injectable
Azacitidine
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

100 mg

6. AUTRE

Cytotoxique

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Vidaza 25 mg/mL poudre pour suspension injectable Azacitidine

Veillez 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 Vidaza et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Vidaza
3. Comment utiliser Vidaza
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Vidaza
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Vidaza et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Vidaza

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

Dans quel cas Vidaza est-il utilisé

Vidaza est utilisé chez les adultes qui ne peuvent pas recevoir une greffe de cellules souches afin de traiter :

- les syndromes myélodysplasiques (SMD) de risque élevé ;
- la leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) ;
- la leucémie aiguë myéloblastique (LAM).

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

Comment agit Vidaza

Vidaza 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 [ADN]). 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 Vidaza 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 Vidaza

N'utilisez jamais Vidaza

- 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 Vidaza :

- 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.

Vidaza peut provoquer une réaction immunitaire grave appelée "syndrome de différenciation" (voir rubrique 4).

Analyses de sang

Vous ferez des analyses sanguines avant de commencer le traitement par Vidaza 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 Vidaza n'est pas recommandée chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Vidaza

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

Grossesse, allaitement et fertilité

Grossesse

Vous ne devez pas utiliser Vidaza pendant la grossesse car il pourrait être nocif pour votre enfant. Si vous êtes une femme en âge de procréer (susceptible d'être enceinte), vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par Vidaza et pendant 6 mois après l'arrêt du traitement par Vidaza. Prévenez immédiatement votre médecin si vous devenez enceinte pendant le traitement par Vidaza.

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 Vidaza. 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 Vidaza. Les hommes doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par Vidaza et pendant 3 mois après l'arrêt du traitement par Vidaza.

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 Vidaza

Avant l'administration de Vidaza, 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.
- Vidaza 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, pouls rapide, vertiges 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 (thrombocytopenie). 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).
- Éruption cutanée.
- Points rouges ou violets sous la peau.
- Maux de ventre (douleur abdominale).
- Démangeaisons.
- Fièvre.
- Douleurs dans le nez et la gorge.
- Étourdissements.
- 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.
- Insuffisance médullaire. 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 à des hémorroïdes (hémorragie hémorroïdaire), saignement dans les yeux, saignement sous la peau ou dans la peau (hématome).
- Présence de sang dans les urines.
- Aftes 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).
- Évanouissement.

- Chute de la pression artérielle provoquant des vertiges lors du passage en position debout ou assise (hypotension orthostatique).
- Envie de dormir (sommolence).
- Saignement causé par le cathéter.
- Maladie touchant l'intestin pouvant provoquer de la 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).
- Accumulation de liquide autour du cœur (épanchement péricardique).

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100)

- Réaction allergique (hypersensibilité).
- Tremblements.
- Insuffisance hépatique.
- Grandes plaques violacées douloureuses en relief douloureuses sur la peau accompagnées de fièvre.
- Ulcérations cutanées douloureuses (pyoderma gangrenosum).
- Inflammation de la membrane enveloppant le cœur (péricardite).

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).
- Réaction immunitaire grave (syndrome de différenciation) qui peut provoquer de la fièvre, de la toux, des difficultés respiratoires, des éruptions cutanées, une diminution de la quantité d'urine, une pression sanguine basse (de l'hypotension), un gonflement des bras ou des jambes et une prise de poids rapide.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. 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 décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Vidaza

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 Vidaza. Ils s'occuperont également de préparer et d'éliminer de façon appropriée le reste de Vidaza inutilisé.

Flacons non ouverts : ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Utilisation immédiate

Une fois reconstituée, la solution doit être administrée dans les 45 minutes.

Utilisation ultérieure

Si la suspension de Vidaza 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 de Vidaza 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 Vidaza

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

Comment se présente Vidaza et contenu de l'emballage extérieur

Vidaza est une poudre pour suspension injectable de couleur blanche contenue dans un flacon en verre contenant 100 mg d'azacitidine. Chaque boîte contient un flacon de Vidaza.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlande

Fabricant

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Pays-Bas

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Recommandations pour une manipulation en toute sécurité

Vidaza 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 elle entre en contact avec les 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

Vidaza doit être reconstitué 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). Le 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 solidement 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) Lorsque plus d'un flacon est nécessaire, répéter les étapes ci-dessus pour achever la préparation de la suspension. Si la dose requiert plus d'un flacon, elle doit être répartie de façon égale, par exemple, pour une dose de 150 mg = 6 mL, 2 seringues de 3 mL chacune. Une petite quantité de suspension peut rester dans le flacon et l'aiguille et il peut ne pas être possible d'aspirer la totalité de la suspension du flacon.
- 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 de Vidaza peut être préparée immédiatement avant utilisation et la suspension reconstituée doit être administrée dans les 45 minutes. Si ce délai de 45 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 :

$$\text{Dose totale (mg)} = \text{dose (mg/m}^2\text{)} \times \text{surface corporelle (m}^2\text{)}$$

Le 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.

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

Mode d'administration

Ne pas filtrer la suspension après reconstitution.

Une fois reconstitué, Vidaza doit être injecté par voie sous-cutanée (introduire l'aiguille selon 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 médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.