

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vidaza 25 mg/ml poeder voor suspensie voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 100 mg azacitidine. Na reconstitutie bevat elke ml suspensie 25 mg azacitidine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor suspensie voor injectie.

Wit gevriesdroogd poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vidaza is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten die niet in aanmerking komen voor hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT), met:

- intermediair 2 en hoog risico myelodysplastische syndromen (MDS) volgens het *International Prognostic Scoring System* (IPSS),
- chronische myelomonocytaire leukemie (CMML) met 10-29% beenmergblasten zonder myeloproliferatieve aandoening,
- acute myeloïde leukemie (AML) met 20-30% blasten en multilineaire dysplasie, volgens de indeling van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO).
- AML met >30% beenmergblasten volgens de indeling van de WHO.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Vidaza moet worden geïnitieerd en gecontroleerd onder toezicht van een arts die ervaring heeft met het gebruik van chemotherapeutica. Patiënten dienen premedicatie te ontvangen met anti-emetica tegen misselijkheid en braken.

Dosering

De aanbevolen startdosis voor de eerste behandelingscyclus bedraagt voor alle patiënten ongeacht de hematologische laboratoriumwaarden in de uitgangssituatie 75 mg/m² lichaamsoppervlak, subcutaan geïnjecteerd, dagelijks gedurende 7 dagen, gevolgd door een rustperiode van 21 dagen (behandelingscyclus van 28 dagen).

Het verdient aanbeveling patiënten gedurende minimaal 6 cycli te behandelen. De behandeling moet worden voortgezet zolang de patiënt hier baat bij heeft of totdat er ziekteprogressie optreedt.

Patiënten moeten op hematologische respons/toxiciteit en op niertoxiciteit worden bewaakt (zie rubriek 4.4); mogelijk is uitstel van de start van de volgende cyclus of dosisreductie, zoals hieronder wordt beschreven, noodzakelijk.

Laboratoriumonderzoek

Leverfunctietesten, serumcreatinine- en serumbicarbonaatbepalingen moeten worden uitgevoerd voorafgaand aan het starten van de behandeling en voorafgaand aan elke behandelingscyclus. Complete bloedtellingen moeten worden verricht voorafgaand aan het starten van de behandeling en steeds wanneer nodig voor het bewaken van de respons en de toxiciteit, maar ten minste voorafgaand aan elke behandelingscyclus.

Dosisaanpassing als gevolg van hematologische toxiciteit

Hematologische toxiciteit wordt gedefinieerd als de laagste telling die in een gegeven cyclus wordt bereikt (nadir) als het aantal trombocyten $\leq 50,0 \times 10^9/l$ en/of als het absolute aantal neutrofielen (*Absolute Neutrophil Count, ANC*) $\leq 1 \times 10^9/l$ bedraagt.

Herstel wordt gedefinieerd als een stijging van de cellijn(en) waarin hematologische toxiciteit werd waargenomen van minimaal de helft van het verschil tussen de nadir en de uitgangssituatie plus de nadir telling (d.w.z. de bloedtelling bij herstel \geq nadir telling + $(0,5 \times [\text{telling uitgangssituatie} - \text{nadir telling}]$).

Patiënten die voorafgaand aan de eerste behandeling in de uitgangssituatie geen verlaagde bloedtellingen hebben (d.w.z. witte bloedcellen (WBC) $\geq 3,0 \times 10^9/l$, ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ en het aantal trombocyten $\geq 75,0 \times 10^9/l$)

Als na behandeling met Vidaza hematologische toxiciteit wordt waargenomen, moet de volgende behandelingscyclus worden uitgesteld totdat het aantal trombocyten en de ANC zijn hersteld. Als herstel binnen 14 dagen wordt bereikt, is er geen dosisaanpassing noodzakelijk. Als echter binnen 14 dagen geen herstel is bereikt, moet de dosis volgens onderstaande tabel worden verlaagd. Na dosisaanpassingen moet de duur van de cyclus weer op 28 dagen worden ingesteld.

Nadir tellingen		% dosis in de volgende cyclus, als herstel* niet binnen 14 dagen wordt bereikt
ANC ($\times 10^9/l$)	Trombocyten ($\times 10^9/l$)	
$\leq 1,0$	$\leq 50,0$	50%
$> 1,0$	$> 50,0$	100%

*Herstel = tellingen \geq nadir telling + $(0,5 \times [\text{telling uitgangssituatie} - \text{nadir telling}]$)

Patiënten die voorafgaand aan de eerste behandeling in de uitgangssituatie verlaagde bloedtellingen hadden (d.w.z. WBC $< 3,0 \times 10^9/l$ of ANC $< 1,5 \times 10^9/l$ of trombocyten $< 75,0 \times 10^9/l$)

Als na behandeling met Vidaza de daling van het aantal WBC, de ANC of het aantal trombocyten $\leq 50\%$ is van het aantal vóór de behandeling, of als die meer dan 50% is, maar met een verbetering in enige cellijndifferentiatie, dient de volgende cyclus niet te worden uitgesteld en is er geen dosisaanpassing noodzakelijk.

Als de daling van het aantal WBC, de ANC of het aantal trombocyten groter is dan 50% van het aantal vóór de behandeling, zonder verbetering in cellijndifferentiatie, moet de volgende behandelingscyclus met Vidaza worden uitgesteld totdat het aantal trombocyten en de ANC zijn hersteld. Als herstel binnen 14 dagen wordt bereikt, is er geen dosisaanpassing noodzakelijk. Als echter binnen 14 dagen geen herstel is bereikt, moet de cellulariteit van het beenmerg worden bepaald. Als de cellulariteit van het beenmerg $> 50\%$ is, zijn er geen dosisaanpassingen noodzakelijk. Als de cellulariteit van het beenmerg $\leq 50\%$ is, moet de behandeling worden uitgesteld en de dosis worden verlaagd volgens onderstaande tabel:

Cellulariteit van het beenmerg	% dosis in de volgende cyclus, als herstel niet binnen 14 dagen wordt bereikt	
	Herstel* ≤ 21 dagen	Herstel* > 21 dagen
15-50%	100%	50%
$< 15\%$	100%	33%

*Herstel = tellingen \geq nadir telling + $(0,5 \times [\text{telling uitgangssituatie} - \text{nadir telling}]$)

Na dosisaanpassingen moet de duur van de cyclus weer op 28 dagen worden ingesteld.

Bijzondere populaties

Ouderen

Er zijn geen aanbevelingen voor specifieke dosisaanpassing bij ouderen. Omdat bij oudere patiënten de kans op een verminderde nierfunctie groter is, kan het nuttig zijn om de nierfunctie te bewaken.

Patiënten met een nierfunctiestoornis

Azacitidine kan zonder aanpassing van de startdosis worden toegediend aan patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). Als er zich onverklaarde dalingen in de serumcarbonaatwaarden voordoen tot lager dan 20 mmol/l, moet de dosis bij de volgende cyclus met 50% worden verlaagd. Als er zich onverklaarde stijgingen in serumcreatinine of bloedureumstikstof (*blood urea nitrogen*, BUN) voordoen tot \geq tweemaal hoger dan de uitgangssituatie en boven de bovengrens van de normaalwaarde (*upper limit of normal*, ULN), moet de volgende cyclus worden uitgesteld totdat de waarden weer zijn teruggekeerd naar normaal of naar de uitgangssituatie en moet de dosis bij de volgende behandelingscyclus met 50% worden verminderd (zie rubriek 4.4).

Patiënten met een leverfunctiestoornis

Er is geen formeel onderzoek uitgevoerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4). Patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis moeten zorgvuldig worden bewaakt met betrekking tot het optreden van bijwerkingen. Er wordt geen specifieke aanpassing van de startdosis aanbevolen bij patiënten die voor het starten met de behandeling een leverfunctiestoornis hebben; latere dosisaanpassingen moeten gebaseerd zijn op uitslagen van hematologische laboratoriumwaarden. Vidaza is gecontra-indiceerd bij patiënten met gevorderde maligne levertumoren (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Vidaza bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 17 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Gereconstitueerd Vidaza moet subcutaan in de bovenarm, het dijbeen of de buik worden geïnjecteerd. De injectieplaatsen moeten worden afgewisseld. Nieuwe injecties moeten op een afstand van ten minste 2,5 cm van een vorige injectieplaats worden toegediend en nooit in gebieden waar de huid pijnlijk, rood of hard is of waar deze blauwe plekken vertoont.

De suspensie na reconstitutie niet filtreren. Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gevorderde maligne levertumoren (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hematologische toxiciteit

Behandeling met azacitidine wordt geassocieerd met anemie, neutropenie en trombocytopenie, in het bijzonder gedurende de eerste 2 cycli (zie rubriek 4.8). Wanneer nodig moeten complete bloedtellingen worden verricht voor het bewaken van de respons en de toxiciteit, maar ten minste voorafgaand aan elke behandelingscyclus. Na toediening van de aanbevolen dosis voor de eerste cyclus kan de dosis voor daaropvolgende cycli worden verlaagd of de toediening ervan worden uitgesteld op basis van de nadir tellingen en de hematologische respons (zie rubriek 4.2). Aan patiënten moet worden geadviseerd om febrile episodes onmiddellijk te melden. Aan patiënten en artsen wordt geadviseerd om ook alert te zijn op tekenen en symptomen van een bloeding.

Leverfunctiestoornis

Er is geen formeel onderzoek uitgevoerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Bij patiënten met een uitgebreide tumorlast als gevolg van gemetastaseerde ziekte werd tijdens behandeling met azacitidine progressief hepatisch coma en overlijden gemeld, in het bijzonder bij patiënten bij wie de serumalbuminewaarde in de uitgangssituatie < 30 g/l was. Azacitidine is gecontra-indiceerd bij patiënten met gevorderde maligne levertumoren (zie rubriek 4.3).

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten die met intraveneus azacitidine in combinatie met andere chemotherapeutica werden behandeld zijn nierafwijkingen gemeld, uiteenlopend van een verhoogd serumcreatinine tot nierfalen en overlijden. Daarnaast ontwikkelde zich bij 5 patiënten met chronische myeloïde leukemie (CML) die met azacitidine en etoposide werden behandeld renale tubulaire acidose, wat wordt gedefinieerd als een daling in serumbicarbonaat tot < 20 mmol/l in combinatie met alkalische urine en hypokaliëmie (serumkalium < 3 mmol/l). Als er zich onverklaarde dalingen in serumbicarbonaat (< 20 mmol/l) of stijgingen in serumcreatinine of BUN voordoen, moet de dosis worden verlaagd of de toediening worden uitgesteld (zie rubriek 4.2).

Patiënten dienen te worden geadviseerd oligurie en anurie onmiddellijk te rapporteren bij de medische zorgverlener.

Hoewel er geen klinisch relevante verschillen zijn waargenomen in de frequentie van bijwerkingen tussen patiënten met een normale nierfunctie in vergelijking met patiënten met een nierfunctiestoornis, moeten patiënten met een nierfunctiestoornis zorgvuldig worden bewaakt op toxiciteit omdat azacitidine en/of de metabolieten hiervan primair door de nieren worden uitgescheiden (zie rubriek 4.2).

Laboratoriumonderzoeken

Leverfunctietesten, serumcreatinine- en serumbicarbonaatbepalingen moeten worden uitgevoerd voorafgaand aan het starten van de behandeling en voorafgaand aan elke behandelingscyclus. Complete bloedtellingen moeten worden verricht voorafgaand aan het starten van de behandeling en steeds wanneer nodig voor het bewaken van de respons en de toxiciteit, maar ten minste voorafgaand aan elke behandelingscyclus, zie ook rubriek 4.8.

Hart- en longziekte

Patiënten met een voorgeschiedenis van ernstig congestief hartfalen, klinisch instabiele hartziekte of longziekte werden uitgesloten van de belangrijkste registratiestudies (AZA PH GL 2003 CL 001 en AZA-AML-001) en derhalve is de veiligheid en werkzaamheid van azacitidine bij deze patiënten niet vastgesteld. Recente gegevens uit een klinische studie bij patiënten met een bekende voorgeschiedenis van hart- en vaataandoeningen of longziekte lieten een aanzienlijk verhoogde incidentie van cardiale bijwerkingen met azacitidine zien (zie rubriek 4.8). Het is daarom raadzaam voorzichtig te zijn bij het voorschrijven van azacitidine aan deze patiënten. Cardiopulmonale beoordeling vóór en tijdens de behandeling dient in overweging te worden genomen.

Necrotiserende fasciitis

Necrotiserende fasciitis, waaronder gevallen met fatale afloop, is gemeld bij patiënten die met Vidaza werden behandeld. Bij patiënten die necrotiserende fasciitis ontwikkelen, dient de behandeling met Vidaza te worden stopgezet en dient er onmiddellijk een gepaste behandeling te worden gestart.

Tumorlyssyndroom

Patiënten die risico lopen op het tumorlyssyndroom zijn zij die vóór de behandeling een hoge tumorlast hebben. Deze patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden en gepaste maatregelen dienen genomen te worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Op basis van *in vitro* gegevens lijkt het metabolisme van azacitidine niet te worden gemedieerd door cytochroom-P450-iso-enzymen (CYP's), UDP-glucuronosyltransferasen (UGT's), sulfotransferasen (SULT's) en glutathiontransferasen (GST's); *in vivo* interacties gerelateerd aan deze stofwisselingsenzymen worden derhalve als onwaarschijnlijk beschouwd.

Klinisch significante remmende of inductieve effecten van azacitidine op cytochroom-P450-enzymen zijn onwaarschijnlijk (zie rubriek 5.2).

Er is geen formeel klinisch onderzoek uitgevoerd naar de interacties van azacitidine met andere geneesmiddelen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden / Anticonceptie voor mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden en mannen moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en tot 3 maanden na de behandeling.

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van azacitidine bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij muizen is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Azacitidine mag op basis van de resultaten uit experimenteel onderzoek bij dieren en zijn werkingsmechanisme niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, in het bijzonder niet tijdens het eerste trimester, tenzij duidelijk noodzakelijk. De voordelen van de behandeling moeten per individueel geval worden afgewogen tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of azacitidine/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Vanwege de mogelijke ernstige bijwerkingen bij zuigelingen is het geven van borstvoeding tijdens behandeling met azacitidine gecontra-indiceerd.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens bij de mens beschikbaar over het effect van azacitidine op de vruchtbaarheid. Bij dieren zijn bijwerkingen bij gebruik van azacitidine gedocumenteerd voor wat betreft de mannelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3). Aan mannen moet worden geadviseerd geen kind te verwekken tijdens de periode van behandeling en zij moeten tijdens en tot 3 maanden na de behandeling effectieve contraceptie gebruiken. Mannelijke patiënten moet worden aangeraden om voor het begin van de behandeling advies te vragen over het conserveren van sperma.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Azacitidine heeft geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vermoeidheid is gemeld bij het gebruik van azacitidine. Daarom wordt bij het besturen van een voertuig of het bedienen van machines voorzichtigheid aanbevolen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Volwassen patiënten met MDS, CMML en AML (20-30% beenmergblasten)

Bij 97% van de patiënten hebben zich bijwerkingen voorgedaan die mogelijk of waarschijnlijk gerelateerd zijn aan de toediening van Vidaza.

Tot de meest gemelde ernstige bijwerkingen die in de belangrijkste studie (AZA PH GL 2003 CL 001) werden opgemerkt, behoren febrile neutropenie (8,0%) en anemie (2,3%), die ook in de ondersteunende studies (CALGB 9221 en CALGB 8921) werden gemeld. Andere ernstige bijwerkingen in deze 3 studies omvatten infecties zoals neutropenische sepsis (0,8%) en pneumonie (2,5%) (sommige met fatale afloop), trombocytopenie (3,5%), overgevoelighedsreacties (0,25%) en hemorragische bijwerkingen (bv. hersenbloeding [0,5%], maagdarmbloeding [0,8%] en intracranieële bloeding [0,5%]).

De meest gemelde bijwerkingen bij behandeling met azacitidine waren hematologische bijwerkingen (71,4%), waaronder trombocytopenie, neutropenie en leukopenie (gewoonlijk graad 3-4), maag-darmklachten (60,6%), waaronder misselijkheid en braken (gewoonlijk graad 1-2), of reacties op de injectieplaats (77,1%; gewoonlijk graad 1-2).

Volwassen patiënten in de leeftijd van 65 jaar of ouder met AML en >30% beenmergblasten

Tot de meest voorkomende ernstige bijwerkingen ($\geq 10\%$) die in de azacitidine-behandelingsgroep van studie AZA-AML-001 werden opgemerkt, behoren febrile neutropenie (25,0%), pneumonie (20,3%) en pyrexie (10,6%). Andere, minder frequent gemelde ernstige bijwerkingen in de azacitidine-behandelingsgroep waren sepsis (5,1%), anemie (4,2%), neutropenische sepsis (3,0%), urineweginfectie (3,0%), trombocytopenie (2,5%), neutropenie (2,1%), cellulitis (2,1%), duizeligheid (2,1%) en dyspneu (2,1%).

De meest gemelde ($\geq 30\%$) bijwerkingen bij behandeling met azacitidine waren bijwerkingen op het maagdarmsstelsel, waaronder constipatie (41,9%), misselijkheid (39,8%) en diarree (36,9%), (gewoonlijk graad 1-2), algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen waaronder pyrexie (37,7%; gewoonlijk graad 1-2) en hematologische bijwerkingen, waaronder febrile neutropenie (32,2%) en neutropenie (30,1%, gewoonlijk graad 3-4).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 1 hieronder bevat bijwerkingen die in verband worden gebracht met de behandeling met azacitidine die zijn verkregen uit de belangrijkste klinische studies bij MDS en AML en uit gegevens die zijn verzameld sinds het product in de handel is gebracht.

De frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De bijwerkingen worden in de tabel hieronder weergegeven volgens de hoogste frequentie die in één van de belangrijkste klinische studies werd waargenomen.

Tabel 1: Bijwerkingen gemeld bij patiënten met MDS of AML die met azacitidine behandeld werden (klinische studies en sinds het product in de handel is gebracht)

Stelsel/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	pneumonie* (waaronder bacterieel, viraal en fungaal), nasofaryngitis	sepsis* (waaronder bacterieel, viraal en fungaal), neutropenische sepsis*, luchtweginfectie (waaronder bovenste luchtwegen en bronchitis), urineweginfectie, cellulitis, diverticulitis, orale schimmelinfectie, sinusitis, faryngitis, rhinitis, herpes simplex,			necrotiserende fasciitis*

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
		huidinfectie			
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	febriële neutropenie, neutropenie*, leukopenie, trombocytopenie, anemie	pancytopenie*, beenmergfalen			
Immuunsysteem-aandoeningen			overgevoelighedsreacties		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	anorexie, verminderde eetlust, hypokaliëmie	dehydratie		tumorlysis-syndroom	
Psychische stoornissen	slapeloosheid	verwardheid, angst			
Zenuwstelsel-aandoeningen	duizeligheid, hoofdpijn	intracranieële bloeding*, syncope, slaperigheid, lethargie			
Oogaandoeningen		oogbloeding, bloeding van de conjunctiva			
Hartaandoeningen		pericardeffusie	pericarditis		
Bloedvataandoeningen		hypotensie*, hypertensie, orthostatische hypotensie, hematoom			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	dyspneu, epistaxis	pleurale effusie, inspanningsdyspneu, faryngolaryngeale pijn		interstitiële longziekte	
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	diarree, braken, constipatie, misselijkheid, buikpijn (waaronder bovenbuikpijn en abdominaal ongemak)	maagdarmbloeding* (waaronder mondbloeding), hemorroïdale bloedingen, stomatitis, tandvlesbloeding, dyspepsie			
Lever- en galaandoeningen			leverfalen*, progressief hepatisch coma		
Huid- en onderhuid-aandoeningen	petechiae, pruritus (waaronder gegeneraliseerd), huiduitslag, ecchymose	purpura, alopecia, urticaria, erytheem, maculaire huiduitslag	acute febriële neutrofiële dermatose pyodermia gangraenosa		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	artralgie, musculoskeletale pijn (waaronder rugpijn, botpijn en pijn in ledematen)	spierspasmen, myalgie			

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Nier- en urineweg-aandoeningen		nierfalen*, hematurie, verhoogd serumcreatinine	renale tubulaire acidose		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	pyrexie*, vermoeidheid, asthenie, pijn op de borst, erytheem op de injectieplaats, pijn op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats (niet gespecificeerd)	blauwe plekken, hematomen, induratie, huiduitslag, pruritus, ontsteking, verkleuring, knobbeltjes en bloedingen (op de injectieplaats), malaise, koude rillingen, bloeding op de katheterplaats		Injectie-plaats necrose (op de injectie-plaats)	
Onderzoeken	gewichtsverlies				

* = gevallen met fatale afloop zijn zelden gerapporteerd

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hematologische bijwerkingen

De meest gemelde ($\geq 10\%$) hematologische bijwerkingen geassocieerd met de behandeling met azacitidine zijn anemie, trombocytopenie, neutropenie, febriele neutropenie en leukopenie, en deze hadden gewoonlijk graad 3 of 4. Tijdens de eerste 2 cycli is het risico dat deze bijwerkingen optreden groter, waarna zij minder vaak optreden bij patiënten met herstel van de hematologische functie. De behandeling van de meeste hematologische bijwerkingen bestond uit routinematige controle van het complete bloedbeeld en indien nodig uitstel van de toediening van azacitidine in de volgende cyclus, profylactische toediening van antibiotica en/of groeifactorondersteuning (bv. G-CSF) bij neutropenie en transfusies voor anemie of trombocytopenie.

Infecties

Myelosuppressie kan leiden tot neutropenie en een verhoogd infectierisico. Bij patiënten aan wie azacitidine werd toegediend, werden ernstige bijwerkingen, zoals sepsis, waaronder neutropenische sepsis en pneumonie, waarvan sommige met fatale afloop, gemeld. Infecties kunnen eventueel met behulp van anti-infectiva plus groeifactorondersteuning (bv. G-CSF) voor neutropenie worden behandeld.

Bloedingen

Bij patiënten aan wie azacitidine wordt toegediend, kunnen bloedingen optreden. Ernstige bijwerkingen zoals een maagdarmbloeding of een intracranieële bloeding zijn gemeld. Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van een bloeding, in het bijzonder de patiënten met een vroegere of een aan de behandeling gerelateerde trombocytopenie.

Overgevoeligheid

Bij patiënten aan wie azacitidine werd toegediend, zijn ernstige overgevoeligheidsreacties gemeld. Als er een anafylactisch-achtige reactie optreedt, moet de behandeling met azacitidine onmiddellijk worden gestaakt en een geschikte symptomatische behandeling worden ingesteld.

Bijwerkingen met betrekking tot de huid en de onderhuid

Het merendeel van de bijwerkingen met betrekking tot de huid en de onderhuid was geassocieerd met de injectieplaats. Geen van deze bijwerkingen leidde in de belangrijkste studies tot het staken van de behandeling met azacitidine of tot een vermindering van de dosis azacitidine in de belangrijkste studies. Het merendeel van de bijwerkingen deed zich voor gedurende de eerste 2 cycli en vertoonde een trend tot afname in de daarop volgende cycli. Bij subcutane bijwerkingen als huiduitslag/ontsteking/pruritus op de injectieplaats, huiduitslag, erytheem en huidlesie kan gelijktijdige behandeling met andere geneesmiddelen noodzakelijk zijn, zoals antihistaminica, corticosteroiden en niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's). Er moet een onderscheid worden gemaakt tussen deze cutane reacties en infecties van de weke delen die soms op de injectieplaats voorkomen. Infecties van de weke delen, waaronder cellulitis en necrotiserende fasciitis die in zeldzame gevallen tot de dood leiden, zijn met azacitidine gemeld sinds het product in de handel is gebracht. Zie rubriek 4.8 Infecties voor de klinische behandeling van infectieuze bijwerkingen.

Maagdarmklachten

De meest gemelde maagdarmklachten die geassocieerd zijn met de azacitidine-behandeling waren constipatie, diarree, misselijkheid en braken. Deze bijwerkingen werden symptomatisch behandeld met anti-emetica tegen misselijkheid en braken, met antidiarrhoica tegen diarree en met laxemiddelen en/of emollientia tegen constipatie.

Bijwerkingen op de nieren

Bij patiënten die werden behandeld met azacitidine zijn nierafwijkingen gemeld, uiteenlopend van een verhoogd serumcreatinine en hematurie tot renale tubulaire acidose, nierfalen en overlijden (zie rubriek 4.4).

Bijwerkingen op de lever

Bij patiënten met een uitgebreide tumorlast als gevolg van gemetastaseerde ziekte werd tijdens behandeling met azacitidine leverfalen, progressief hepatisch coma en overlijden gemeld (zie rubriek 4.4).

Cardiale bijwerkingen

Gegevens uit een klinische studie die deelname toeliet van patiënten met een bekende voorgeschiedenis van hart- en vaataandoeningen of longziekte, lieten een statistisch significante verhoging in cardiale bijwerkingen zien bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde AML die werden behandeld met azacitidine (zie rubriek 4.4).

Oudere patiënten

Er is beperkte veiligheidsinformatie beschikbaar over azacitidine bij patiënten ≥ 85 jaar (met 14 [5,9%] patiënten ≥ 85 jaar in studie AZA-AML-001).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in Aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Tijdens klinische studies werd één geval van overdosering met azacitidine gemeld. Bij een patiënt traden diarree, misselijkheid en braken op na toediening van een enkele intraveneuze dosis van ongeveer 290 mg/m², ongeveer viermaal de aanbevolen startdosis.

In geval van overdosering moet de patiënt met behulp van geschikte bloedtellingen worden bewaakt, en moet indien nodig ondersteunende behandeling worden gegeven. Er is geen specifiek antidotum bekend voor overdosering met azacitidine.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastica, pyrimidine-analogen, ATC-code: L01BC07

Werkingsmechanisme

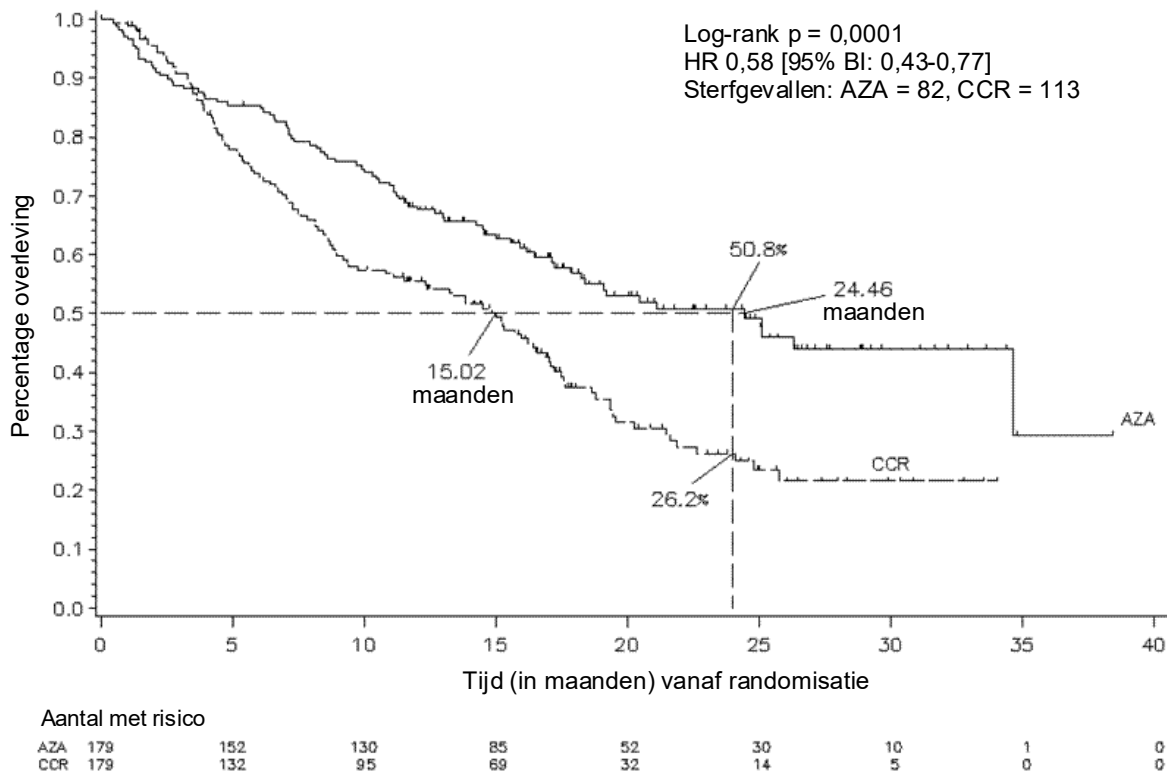
Aangenomen wordt dat azacitidine zijn antineoplastische werking uitoefent via meerdere mechanismen, waaronder cytotoxiciteit tegen abnormale hematopoëtische cellen in het beenmerg en hypomethylatie van het DNA. De cytotoxische effecten van azacitidine kunnen het gevolg zijn van meerdere mechanismen, waaronder remming van de DNA-, RNA- en eiwitsynthese, incorporatie in RNA en DNA en de activatie van processen die leiden tot DNA-schade. Niet-proliferatieve cellen zijn relatief ongevoelig voor azacitidine. Incorporatie van azacitidine in DNA resulteert in de inactivatie van DNA-methyl-transferasen, wat leidt tot hypomethylatie van DNA. DNA-hypomethylatie van afwijkend gemethyleerde genen die betrokken zijn bij de regulering van de normale celcyclus, differentiatie en processen voor celdood kan resulteren in hernieuwde genexpressie en herstel van de kankeronderdrukkende functies ten opzichte van kankercellen. Het relatieve belang van DNA-hypomethylatie ten opzichte van cytotoxiciteit of andere activiteiten van azacitidine voor klinische resultaten is niet vastgesteld.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Volwassen patiënten (MDS, CMML en AML [20-30% beenmergblasten])

De werkzaamheid en veiligheid van Vidaza werden bestudeerd in een internationale, multi-center, gecontroleerde, open-label, gerandomiseerde, vergelijkende fase-3-studie met parallelgroep (AZA PH GL 2003 CL 001) bij volwassen patiënten met: intermediair 2 en hoog risico MDS volgens het *International Prognostic Scoring System (IPSS)*, refractaire anemie met een overmaat aan blasten (*Refractory Anaemia with Excess Blasts, RAEB*), refractaire anemie met een overmaat aan blasten in transformatie (*RAEB-T*) en gemodificeerde chronische myelomonocyttaire leukemie (mCMML) volgens het French-American-British (FAB) classificatiesysteem. RAEB-T-patiënten (21-30% blasten) worden volgens het huidige WHO-classificatiesysteem als patiënten met AML beschouwd. Azacitidine plus optimale ondersteunende behandeling (*best supportive care, BSC*) (n = 179) werd vergeleken met conventionele behandelingen (*conventional care regimen, CCR*). Een CCR-behandeling bestond uit alleen BSC (n = 105), een lage dosis cytarabine plus BSC (n = 49) of standaard inductiechemotherapie plus BSC (n = 25). De patiënten werden voorafgaand aan randomisatie door hun arts voorgeselecteerd voor 1 van de 3 CCR's. De patiënten kregen het vooraf geselecteerde regime als ze niet voor Vidaza waren gerandomiseerd. Als onderdeel van de inclusiecriteria was vereist dat patiënten een *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status* van 0-2 hadden. Patiënten met secundaire MDS werden uit de studie uitgesloten. Het primaire eindpunt van de studie was totale overleving. Vidaza werd gedurende mediaan 9 cycli (interval = 1-39) en gemiddeld 10,2 cycli dagelijks als subcutane dosis van 75 mg/m² gedurende 7 dagen toegediend, gevolgd door een rustperiode van 21 dagen (behandelingscyclus van 28 dagen). Binnen de *intent-to-treat (ITT)* populatie was de mediane leeftijd 69 jaar (interval 38 tot 88 jaar).

In de ITT-analyse van 358 patiënten (179 azacitidine en 179 CCR) was behandeling met Vidaza geassocieerd met een mediane overleving van 24,46 maanden ten opzichte van 15,02 maanden voor patiënten die een CCR-behandeling kregen, een verschil van 9,4 maanden, met een gestratificeerde log-rank p-waarde van 0,0001. De hazard ratio voor het effect van de behandeling was 0,58 (95% BI: 0,43-0,77). De overlevingspercentages na twee jaar waren 50,8% bij patiënten die azacitidine kregen ten opzichte van 26,2% bij patiënten die een CCR-behandeling kregen (p < 0,0001).



LEGENDE: AZA = azacitidine; CCR = conventionele behandeling; BI = betrouwbaarheidsinterval; HR = hazard ratio

Het overlevingsvoordeel van Vidaza was consistent ongeacht de in de controlegroep toegepaste CCR-behandeling (BSC alleen, een lage dosis cytarabine plus BSC of standaard inductiechemotherapie plus BSC).

Bij analyse van de IPSS cytogenetische subgroepen werden voor wat betreft de mediane totale overleving in alle groepen vergelijkbare bevindingen waargenomen (goede, intermediaire, slechte cytogenetica, inclusief monosomie 7).

Bij analyses van leeftijdsubgroepen werd een stijging van de mediane totale overleving waargenomen in alle groepen (< 65 jaar, ≥ 65 jaar en ≥ 75 jaar).

Behandeling met Vidaza was geassocieerd met een mediane tijd tot overlijden of transformatie naar AML van 13,0 maanden ten opzichte van 7,6 maanden voor diegenen die een CCR-behandeling kregen, een verbetering van 5,4 maanden met een gestratificeerde log-rank p-waarde van 0,0025.

Behandeling met Vidaza was ook geassocieerd met een daling in cytopeniën en hieraan gerelateerde symptomen. Behandeling met Vidaza leidde tot een lagere behoefte aan transfusies met rode bloedcellen en trombocyten. Van de patiënten in de azacitidine-groep die in de uitgangssituatie afhankelijk waren van transfusie met rode bloedcellen, werd 45,0% tijdens de behandelperiode onafhankelijk van transfusie met rode bloedcellen, in vergelijking met 11,4% van de patiënten in de gecombineerde CCR-groepen (een statistisch significant ($p < 0,0001$) verschil van 33,6% (95% BI: 22,4-44,6)). Bij patiënten die in de uitgangssituatie afhankelijk waren van transfusie met rode bloedcellen en hiervan onafhankelijk werden, bedroeg de mediane duur van onafhankelijkheid van transfusie met rode bloedcellen 13 maanden in de azacitidine-groep.

De respons werd beoordeeld door de onderzoeker of door de onafhankelijke beoordelingscommissie (*Independent Review Committee, IRC*). De totale respons (complete remissie [CR] + partiële remissie [PR]) zoals vastgesteld door de onderzoeker bedroeg 29% in de azacitidine-groep en 12% in de gecombineerde CCR-groep ($p = 0,0001$). De totale respons (CR + PR) zoals vastgesteld door de IRC in de AZA PH GL 2003 CL 001-studie bedroeg 7% (12/179) in de azacitidine-groep vergeleken

met 1% (2/179) in de gecombineerde CCR-groep ($p = 0,0113$). De verschillen tussen de beoordelingen van de respons door de IRC en de onderzoeker waren een gevolg van de criteria van de *International Working Group* (IWG) die verbetering van de perifere bloedtellingen en voortduren van deze verbeteringen gedurende minimaal 56 dagen eisten. Een overlevingsvoordeel werd ook aangetoond bij patiënten die na behandeling met azacitidine geen complete/partiële respons hadden bereikt. Hematologische verbetering (meer en minder belangrijk) zoals vastgesteld door de IRC werd bereikt bij 49% van de patiënten die azacitidine ontvingen in vergelijking met 29% van de patiënten die werden behandeld met de gecombineerde CCR ($p < 0,0001$).

Bij patiënten met een of meer cytogenetische afwijkingen in de uitgangssituatie was het percentage patiënten met een belangrijke cytogenetische respons hetzelfde in de azacitidine-groep als in de gecombineerde CCR-groep. Een minder belangrijke cytogenetische respons was in de azacitidine-groep (34%) statistisch significant hoger ($p = 0,0015$) in vergelijking met die bij de gecombineerde CCR-groep (10%).

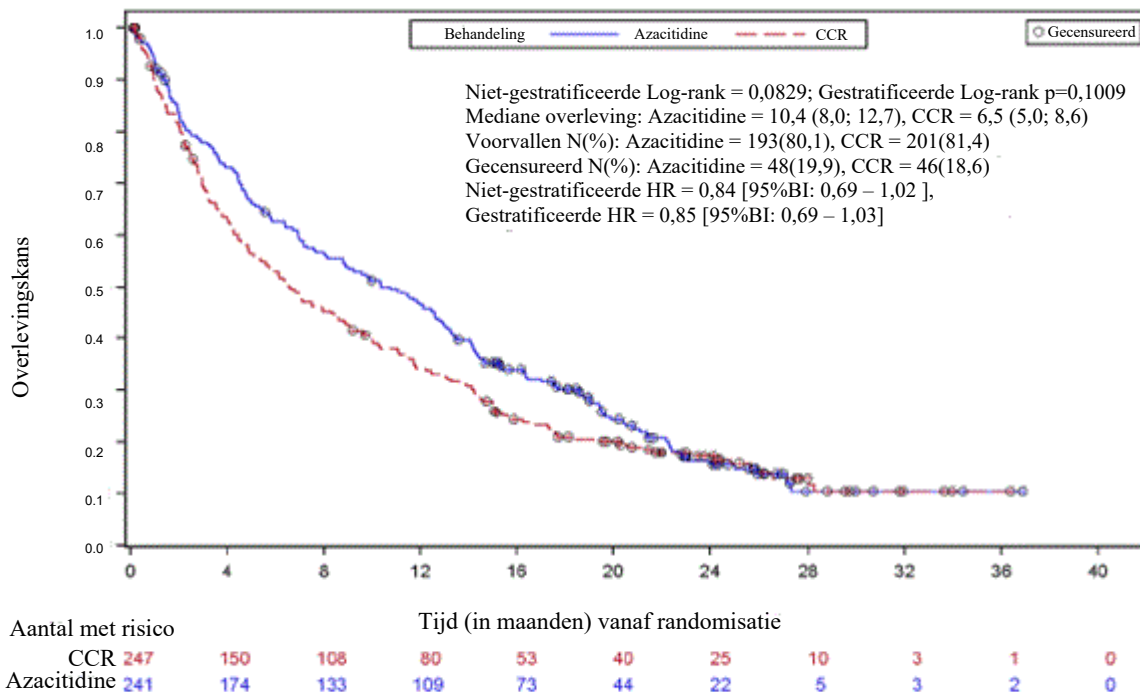
Volwassen patiënten in de leeftijd van 65 jaar of ouder met AML en >30% beenmergblasten
De resultaten die hieronder worden weergegeven, vertegenwoordigen de *intent-to-treat* populatie onderzocht in AZA-AML-001 (zie rubriek 4.1 voor de goedgekeurde indicatie).

De werkzaamheid en veiligheid van Vidaza werden onderzocht in een internationale, multi-center, gecontroleerde, open-label parallele groepen fase-3-studie bij patiënten in de leeftijd van 65 jaar en ouder met nieuw gediagnosticeerd de novo of secundaire AML en >30% beenmergblasten volgens de indeling van de WHO, die niet voor HSCT in aanmerking kwamen. Vidaza plus BSC ($n=241$) werd vergeleken met CCR. CCR bestond uit BSC alleen ($n=45$), een lage dosis cytarabine plus BSC ($n=158$), of standaard intensieve chemotherapie met cytarabine en antracycline plus BSC ($n=44$). Voorafgaand aan randomisatie werden de patiënten door hun arts toegewezen aan 1 van de 3 CCR's. De patiënten ontvingen het vooraf geselecteerde behandelingsregime indien zij niet naar Vidaza werden gerandomiseerd. Als onderdeel van de inclusiecriteria dienden de patiënten een *ECOG performance status* van 0-2 te hebben en mochten ze slechts matig of weinig risicovolle cytogenetische afwijkingen hebben. Het primaire eindpunt van de studie was de totale overleving.

Vidaza werd toegediend in een subcutane dosering van 75 mg/m²/dag gedurende 7 dagen, gevolgd door een rustperiode van 21 dagen (behandelingscyclus van 28 dagen) gedurende mediaan 6 cycli (interval: 1 tot 28), patiënten die BSC alleen kregen gedurende mediaan 3 cycli (interval: 1 tot 20), patiënten die een lage dosis cytarabine kregen gedurende mediaan 4 cycli (interval 1 tot 25) en patiënten die standaard intensieve chemotherapie kregen gedurende mediaan 2 cycli (interval: 1 tot 3, inductiecyclus plus 1 of 2 consolidatiecycli).

De individuele parameters in de uitgangssituatie waren vergelijkbaar tussen de Vidaza- en CCR-behandelingsgroepen. De mediane leeftijd van de proefpersonen was 75,0 jaar (interval: 64 tot 91 jaar), 75,2% was blank en 59,0% was een man. In de uitgangssituatie was 60,7% ingedeeld als 'AML niet verder gespecificeerd', 32,4% als 'AML met myelodysplasie gerelateerde veranderingen', 4,1% als 'behandelingsgerelateerde myeloïde neoplasmata' en 2,9% als 'AML met recidiverende genetische afwijkingen' volgens de indeling van de WHO.

□
In de ITT-analyse van 488 patiënten (241 Vidaza en 247 CCR) werd de behandeling met Vidaza in verband gebracht met een mediane overleving van 10,4 maanden ten opzichte van 6,5 maanden voor patiënten die de CCR-behandeling kregen, een verschil van 3,8 maanden, met een gestratificeerde log-rank p-waarde van 0,1009 (tweezijdig). De hazard ratio voor het effect van de behandeling was 0,85 (95% BI= 0,69; 1,03). De overlevingspercentages na één jaar bedroegen 46,5% bij patiënten die Vidaza kregen ten opzichte van 34,3% bij patiënten die CCR kregen.



Het Cox PH-model, aangepast voor vooraf gespecificeerde prognosefactoren in de uitgangssituatie, definieerde een HR voor Vidaza ten opzichte van CCR van 0,80 (95% BI = 0,66; 0,99; p = 0,0355).

Hoewel de studie niet in staat was om een statistisch significant verschil aan te tonen bij vergelijking van azacitidine met de vooraf geselecteerde CCR-behandelingsgroepen, was daarnaast de overleving

van met Vidaza behandelde patiënten langer in vergelijking met CCR-behandeling met BSC alleen en met een lage dosis cytarabine plus BSC en waren vergelijkbaar met standaard intensieve chemotherapie plus BSC.

In alle vooraf gespecificeerde subgroepen [leeftijd (<75 jaar en ≥75 jaar), geslacht, ras, *ECOG performance status* (0 of 1 en 2), cytogenetisch risico in de uitgangssituatie (matig en gering), geografische regio, WHO-indeling van AML (waaronder AML met myelodysplasie gerelateerde veranderingen), WBC-telling in de uitgangssituatie ($\leq 5 \times 10^9/l$ en $> 5 \times 10^9/l$), beenmergblasten in de uitgangssituatie ($\leq 50\%$ en $> 50\%$) en voorgeschiedenis van MDS] werd een trend in voordeel voor totale overleving gezien in het voordeel van Vidaza. In een aantal vooraf gespecificeerde subgroepen bereikte de HR voor totale overleving een statistische significantie bij patiënten met een gering cytogenetisch risico, patiënten met AML met myelodysplasie gerelateerde veranderingen, patiënten <75 jaar, vrouwelijke patiënten en blanke patiënten.

Hematologische en cytogenetische responsen werden door de onderzoeker en door de IRC beoordeeld met vergelijkbare resultaten. Het totale responspercentage (complete remissie [CR] + complete remissie met onvolledig herstel van de bloedtelling [CRi]) bepaald door de IRC was 27,8% in de Vidaza-groep en 25,1% in de gecombineerde CCR-groep (p = 0,5384). Bij patiënten die CR of CRi bereikten, was de mediane duur van remissie 10,4 maanden (95% BI = 7,2; 15,2) voor de proefpersonen die Vidaza kregen en 12,3 maanden (95% BI = 9,0; 17,0) voor de proefpersonen die CCR kregen. Bij patiënten die geen complete respons hadden bereikt, werd ook een overlevingsvoordeel aangetoond voor Vidaza in vergelijking met CCR.

Behandeling met Vidaza verbeterde de perifere bloedtellingen en leidde tot een verminderde noodzaak van transfusies met rode bloedcellen en trombocyten. Een patiënt werd in de uitgangssituatie geacht afhankelijk te zijn van transfusie met rode bloedcellen of trombocyten wanneer die patiënt respectievelijk in de 56 dagen (8 weken) vanaf of vóór de randomisatie een of meerdere transfusies met rode bloedcellen of trombocyten had ontvangen. Een patiënt werd tijdens de behandelingsperiode geacht onafhankelijk te zijn van transfusie met rode bloedcellen of trombocyten wanneer die patiënt respectievelijk gedurende 56 opeenvolgende dagen in de rapportageperiode geen transfusies met rode bloedcellen of trombocyten had gekregen.

Van de patiënten in de Vidaza-groep die in de uitgangssituatie afhankelijk waren van transfusie met rode bloedcellen werd 38,5% (95% BI = 31,1; 46,2) tijdens de behandelingsperiode onafhankelijk van transfusie met rode bloedcellen, vergeleken met 27,6% van (95% BI = 20,9; 35,1) de patiënten in de gecombineerde CCR-groepen. Bij de patiënten die in de uitgangssituatie afhankelijk waren van transfusie met rode bloedcellen en die in de loop van de behandeling transfusieonafhankelijk werden, bedroeg de mediane duur van onafhankelijkheid voor transfusie met rode bloedcellen 13,9 maanden in de Vidaza-groep. Dit werd niet bereikt in de CCR-groep.

Van de patiënten in de Vidaza-groep die in de uitgangssituatie afhankelijk waren van transfusie met trombocyten werd 40,6% (95% BI = 30,9; 50,8) tijdens de behandelingsperiode onafhankelijk van transfusie met trombocyten, vergeleken met 29,3% van (95% BI = 19,7; 40,4) de patiënten in de gecombineerde CCR-groepen. Bij de patiënten die in de uitgangssituatie afhankelijk waren van transfusie met trombocyten en die in de loop van de behandeling transfusieonafhankelijk werden, bedroeg de mediane duur van onafhankelijkheid voor transfusie met trombocyten 10,8 maanden in de Vidaza-groep en 19,2 maanden in de CCR-groep.

De *Health- Related Quality of Life* (HRQoL) werd beoordeeld met behulp van de *European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-C30). De HRQoL-gegevens konden geanalyseerd worden voor een subgroep van de volledige onderzoekspopulatie. Hoewel de analyse beperkingen heeft, geven de beschikbare gegevens aan dat patiënten tijdens behandeling met Vidaza geen betekenisvolle verslechtering van de kwaliteit van leven ervaren.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Azacitidine werd na subcutane toediening van een enkelvoudige dosis van 75 mg/m² snel geabsorbeerd met piekplasmaconcentraties van 750 ± 403 ng/ml die 0,5 uur na de toediening (het eerste tijdstip van monsterafname) optraden. De absolute biologische beschikbaarheid van azacitidine na subcutane toediening in verhouding tot intraveneuze toediening (enkelvoudige doses van 75 mg/m²) was op basis van de oppervlakte onder de curve (AUC) ongeveer 89%.

Oppervlakte onder de curve en maximale plasmaconcentratie (C_{max}) van subcutane toediening van azacitidine waren ongeveer proportioneel binnen het dosisbereik van 25 tot 100 mg/m².

Distributie

Na intraveneuze toediening was het gemiddelde distributievolume 76 ± 26 l en de systemische klaring 147 ± 47 l/u.

Biotransformatie

Op basis van *in vitro* gegevens lijkt het metabolisme van azacitidine niet te worden gemedieerd door cytochroom-P450-iso-enzymen (CYP's), UDP-glucuronosyltransferasen (UGT's), sulfotransferasen (SULT's) en glutathiontransferasen (GST's).

Azacitidine ondergaat spontane hydrolyse en deaminatie gemedieerd door cytidine deaminase. In S9-fracties van humane lever was de vorming van metabolieten onafhankelijk van NADPH, wat impliceert dat het azacitidine metabolisme niet werd gemedieerd door cytochroom P450 iso-enzymen. Een *in vitro* onderzoek van azacitidine met humane levercelculturen toont aan dat azacitidine bij concentraties van 1,0 µM tot 100 µM (d.w.z. tot maximaal ongeveer 30-maal hogere dan klinisch bereikbare concentraties) CYP 1A2, 2C19 of 3A4 of 3A5 niet induceert. In onderzoeken om de inhibitie te beoordelen van een reeks P450-iso-enzymen (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4) produceerde azacitidine tot maximaal 100 µM geen inhibitie. Daarom is CYP-enzyminductie of -inhibitie door azacitidine bij klinisch bereikbare plasmaconcentraties onwaarschijnlijk.

Eliminatie

Azacitidine wordt snel uit het plasma geklaard met een gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) van 41 ± 8 minuten na subcutane toediening. Er treedt geen accumulatie op na subcutane toediening van 75 mg/m² azacitidine een maal per dag gedurende 7 dagen. Excretie in urine is de primaire eliminatieroute van azacitidine en/of de metabolieten ervan. Na intraveneuze en subcutane toediening van ¹⁴C-azacitidine werd respectievelijk 85 en 50% van de toegediende radioactiviteit in de urine teruggevonden, terwijl < 1% in de feces werd teruggevonden.

Bijzondere populaties

De effecten van leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.2), geslacht, leeftijd of ras op de farmacokinetiek van azacitidine zijn niet formeel bestudeerd.

Nierfunctiestoornis

Nierfunctiestoornis heeft geen groot effect op de farmacokinetische blootstelling van azacitidine na enkelvoudige en meervoudige subcutane toedieningen. Na subcutane toediening van een enkelvoudige dosis van 75 mg/m² waren gemiddelde blootstellingswaarden (AUC en C_{max}) van proefpersonen met een lichte, matige en ernstige nierfunctiestoornis verhoogd met respectievelijk 11-21%, 15-27% en 41-66% in vergelijking met proefpersonen met een normale nierfunctie. De blootstelling viel echter binnen hetzelfde algemene blootstellingsbereik als werd gezien voor proefpersonen met een normale nierfunctie. Azacitidine kan zonder initiële dosisaanpassing worden toegediend aan patiënten met een nierfunctiestoornis mits deze patiënten worden gecontroleerd op toxiciteit omdat azacitidine en/of de metabolieten hiervan primair door de nieren worden uitgescheiden.

Farmacogenomica

Het effect van bekende cytidine deaminase polymorfismen op het metabolisme van azacitidine is niet formeel onderzocht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Azacitidine induceert *in vitro* zowel genmutaties als chromosomale afwijkingen in bacteriële en zoogdiercellen. De potentiële carcinogeniteit van azacitidine werd bij muizen en ratten onderzocht. Azacitidine veroorzaakte tumoren van het hematopoëtische systeem bij vrouwtjesmuizen, wanneer het 3 maal per week gedurende 52 weken intraperitoneaal werd toegediend. Een hogere incidentie van tumoren in het lymfocellulaire systeem, de longen, de borstklier en de huid werd gezien bij muizen die gedurende 50 weken via intraperitoneale toediening met azacitidine werden behandeld. In tumorigeniteitsonderzoek bij ratten werd geen verhoogde incidentie van testiculaire tumoren gevonden.

Vroege embryotoxiciteitsonderzoeken bij muizen toonden een frequentie van 44% van intra-uterien embryonaal overlijden (toegenomen resorptie) na een enkele intraperitoneale injectie met azacitidine tijdens de organogenese. Bij muizen waaraan azacitidine was gegeven tijdens of voor het sluiten van het harde gehemelte zijn afwijkingen in de ontwikkeling van de hersenen waargenomen. Bij ratten heeft azacitidine geen nadelige reacties veroorzaakt wanneer het voorafgaand aan de innesteling werd toegediend, maar het was duidelijk embryotoxisch wanneer het tijdens de organogenese werd gegeven. Tot de foetale afwijkingen tijdens de organogenese bij ratten behoren onder meer: afwijkingen aan het centraal zenuwstelsel (exencefalie/encefalokèle), afwijkingen aan de ledematen (micromelia,

klompvoet, syndactylie, oligodactylie) en andere afwijkingen (microftalmie, micrognathie, gastroschisis, oedeem en ribafwijkingen).

Toediening van azacitidine aan mannetjesmuizen voorafgaand aan paring met onbehandelde vrouwtjesmuizen resulteerde in een verminderde fertiliteit en verlies van jongen gedurende de daaropvolgende embryonale en postnatale ontwikkeling. De behandeling van mannetjesratten resulteerde in een lager gewicht van de testes en de epididymides, een lager aantal spermacellen, een lager percentage zwangerschappen, een toename van het aantal abnormale embryo's en een toename van het embryoverlies bij bevruchte vrouwtjes (zie rubriek 4.4).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol (E421)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon met poeder:

4 jaar

Na reconstitutie:

Wanneer Vidaza wordt gereconstitueerd met water voor injecties dat niet is gekoeld, is de chemische en fysische stabiliteit van het gereconstitueerde geneesmiddel tijdens het gebruik bij een temperatuur van 25 °C gedurende 45 minuten en bij een temperatuur van 2 °C tot 8 °C gedurende 8 uur aangetoond.

De houdbaarheid van het gereconstitueerde geneesmiddel kan worden verlengd door te reconstitueren met gekoeld (2 °C tot 8 °C) water voor injecties. Wanneer Vidaza wordt gereconstitueerd met gekoeld (2 °C tot 8 °C) water voor injecties, is de chemische en fysische stabiliteit van het gereconstitueerde geneesmiddel tijdens het gebruik bij een temperatuur van 2 °C tot 8 °C gedurende 22 uur aangetoond.

Vanuit microbiologisch opzicht moet het gereconstitueerde product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden tijdens het gebruik en de bewaaromstandigheden voorafgaand aan het gebruik; de bewaartijd bij 2 °C tot 8 °C mag niet langer zijn dan 8 uur wanneer het werd gereconstitueerd met water voor injecties dat niet was gekoeld of niet langer dan 22 uur wanneer het werd gereconstitueerd met behulp van gekoeld (2 °C tot 8 °C) water voor injecties.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Ongeopende injectieflacons

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Gereconstitueerde suspensie

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze type I glazen injectieflacon met 100 mg azacitidine, afgesloten met een butyl-elastomeer stop en een aluminium verzegeling met een polypropyleen plastic dop.

Verpakkingsgrootte: 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Aanbevelingen voor veilig gebruik

Vidaza is een cytotoxisch geneesmiddel en daarom is, net als bij andere potentieel toxische stoffen, voorzichtigheid geboden bij het hanteren en bereiden van azacitidinesuspensies. De procedures voor een juiste verwerking en vernietiging van geneesmiddelen tegen kanker dienen te worden toegepast. Als gereconstitueerd azacitidine in contact komt met de huid, moet deze onmiddellijk grondig met water en zeep worden afgespoeld. Als het in contact komt met de slijmvliezen, moeten deze grondig met water worden afgespoeld.

Reconstitutieprocedure

Vidaza dient te worden gereconstitueerd met water voor injecties. De houdbaarheid van het gereconstitueerde geneesmiddel kan worden verlengd door te reconstitueren met gekoeld (2 °C tot 8 °C) water voor injecties. Bijzonderheden over bewaring van het gereconstitueerde product worden hieronder gegeven.

1. De volgende benodigdheden moeten worden verzameld:
Injectieflacon(s) azacitidine; injectieflacon(s) met water voor injecties; niet-steriele chirurgische handschoenen; alcoholdoekjes; 5 ml injectiespuit(en) met naald(en).
2. 4 ml water voor injecties moet in de injectiespuit worden opgetrokken en eventueel aanwezige lucht moet uit de injectiespuit worden verwijderd.
3. De naald van de injectiespuit die de 4 ml water voor injecties bevat, moet door de rubberen bovenkant van de injectieflacon met azacitidine worden gestoken, waarna het water voor injecties in de injectieflacon moet worden geïnjecteerd.
4. Na het verwijderen van de injectiespuit en de naald moet de injectieflacon krachtig worden geschud totdat er een homogene troebele suspensie is ontstaan. Na reconstitutie bevat elke ml suspensie 25 mg azacitidine (100 mg/4 ml). Het gereconstitueerde product is een homogene, troebele suspensie, vrij van agglomeraten. Het product moet worden afgevoerd als het grote deeltjes of agglomeraten bevat. De suspensie na reconstitutie niet filtreren omdat hierdoor het werkzame bestanddeel kan worden verwijderd. Men dient er rekening mee te houden dat in sommige adapters, spikes en gesloten systemen filters aanwezig zijn; daarom dienen dergelijke systemen niet te worden gebruikt voor toediening van het geneesmiddel na reconstitutie.
5. De rubberen bovenkant moet worden gereinigd en een nieuwe injectiespuit met naald moet worden ingebracht in de injectieflacon. Daarna moet de injectieflacon ondersteboven worden gedraaid, waarbij ervoor wordt gezorgd dat de punt van de naald onder het vloeistofniveau zit. De zuiger moet vervolgens worden teruggetrokken om de hoeveelheid geneesmiddel op te trekken die nodig is voor de juiste dosis en eventueel aanwezige lucht moet uit de injectiespuit worden verwijderd. De injectiespuit met naald moet vervolgens uit de injectieflacon worden getrokken en de naald moet worden afgevoerd.
6. Daarna moet een nieuwe subcutane naald (geadviseerd wordt 25 gauge) stevig op de injectiespuit worden bevestigd. De naald mag voorafgaand aan de injectie niet worden ontlucht om de incidentie van lokale reacties op de injectieplaats te beperken.
7. Wanneer er meer dan 1 injectieflacon nodig is, moeten alle stappen hierboven voor de bereiding van de suspensie worden herhaald. Voor doses waarvoor meer dan 1 injectieflacon nodig is, moet de dosis gelijkmatig worden verdeeld, bv. dosis 150 mg = 6 ml, 2 injectiespuiten met in elke injectiespuit 3 ml. Mogelijk lukt het niet om alle suspensie uit de injectieflacon op te trekken, doordat er suspensie wordt vastgehouden in de injectieflacon en naald.
8. De inhoud van de doseringsspuit moet onmiddellijk voor toediening opnieuw in suspensie worden gebracht. De injectiespuit gevuld met de gereconstitueerde suspensie dient gedurende maximaal 30 minuten voorafgaand aan toediening op een temperatuur van

ongeveer 20 °C-25 °C te komen. Als er meer dan 30 minuten zijn verstreken, moet de suspensie op de juiste wijze worden afgevoerd en moet een nieuwe dosis worden bereid. Rol om de inhoud opnieuw in suspensie te brengen de injectiespuit krachtig tussen de handpalmen totdat een homogene, troebele suspensie is ontstaan. Het product moet worden afgevoerd als het grote deeltjes of agglomeraten bevat.

Bewaring van het gereconstitueerde product

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

Berekening van een individuele dosis

De totale dosis op basis van het lichaamsoppervlak kan als volgt worden berekend:

$$\text{Totale dosis (mg)} = \text{dosis (mg/m}^2\text{)} \times \text{lichaamsoppervlak (m}^2\text{)}$$

De volgende tabel is uitsluitend bedoeld als voorbeeld van hoe individuele doses azacitidine kunnen worden berekend op basis van een gemiddeld lichaamsoppervlak van 1,8 m².

<u>Dosis mg/m²</u> <u>(% van de</u> <u>aanbevolen</u> <u>startdosis)</u>	<u>Totale dosis gebaseerd op</u> <u>een lichaamsoppervlak</u> <u>van 1,8 m²</u>	<u>Aantal vereiste</u> <u>injectieflacons</u>	<u>Totaal benodigd</u> <u>volume</u> <u>gereconstitueerde</u> <u>suspensie</u>
75 mg/m ² (100%)	135 mg	2 injectieflacons	5,4 ml
37,5 mg/m ² (50%)	67,5 mg	1 injectieflacon	2,7 ml
25 mg/m ² (33%)	45 mg	1 injectieflacon	1,8 ml

Wijze van toediening

Gereconstitueerd Vidaza moet subcutaan (plaats de naald onder een hoek van 45-90°) in de bovenarm, het dijbeen of de buik worden geïnjecteerd met behulp van een naald van 25 gauge.

Doses groter dan 4 ml moeten op twee afzonderlijke plaatsen worden geïnjecteerd.

De injectieplaatsen moeten worden afgewisseld. Nieuwe injecties moeten op een afstand van ten minste 2,5 cm van een vorige injectieplaats worden toegediend en nooit in gebieden waar de huid pijnlijk, rood of hard is of waar deze blauwe plekken vertoont.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/08/488/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 december 2008

Datum van laatste verlenging: 13 november 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Celgene Distribution B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Nederland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2. van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vidaza 25 mg/ml poeder voor suspensie voor injectie
Azacitidine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 100 mg azacitidine. Na reconstitutie bevat elke ml suspensie 25 mg azacitidine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook mannitol.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor suspensie voor injectie.
1 injectieflacon – 100 mg

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Schud de suspensie krachtig vóór toediening.
Subcutaan gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Cytotoxisch

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Lees de bijsluiter voor de houdbaarheid van het gereconstitueerde geneesmiddel.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/08/488/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

<2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Vidaza 25 mg/ml poeder voor suspensie voor injectie
Azacitidine
Subcutaan gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

100 mg

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Vidaza 25 mg/ml poeder voor suspensie voor injectie Azacitidine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is Vidaza en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Vidaza en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Vidaza?

Vidaza is een antikankermiddel dat deel uitmaakt van een groep geneesmiddelen die 'anti-metabolieten' worden genoemd. Vidaza bevat de werkzame stof 'azacitidine'.

Waarvoor wordt Vidaza gebruikt?

Vidaza wordt gebruikt bij volwassenen die geen stamceltransplantatie kunnen ontvangen voor de behandeling van:

- myelodysplastische syndromen (MDS) met een hoger risico.
- chronische myelomonocyttaire leukemie (CMML)
- acute myeloïde leukemie (AML).

Dit zijn aandoeningen die het beenmerg aantasten en problemen met de normale aanmaak van bloedcellen kunnen veroorzaken.

Hoe werkt Vidaza?

Vidaza werkt door de groei van kankercellen te voorkomen. Azacitidine wordt opgenomen in het genetische materiaal van cellen (ribonucleïnezuur (RNA) en deoxyribonucleïnezuur (DNA)). Het werkt vermoedelijk door het veranderen van de manier waarop de cel genen activeert en deactiveert en ook door het verstoren van de productie van nieuw RNA en DNA. Deze werkingen schijnen problemen te corrigeren met het rijp worden en de groei van jonge bloedcellen in het beenmerg die myelodysplastische aandoeningen veroorzaken, en kankercellen bij leukemie te doden. Overleg met uw arts of verpleegkundige wanneer u vragen heeft over hoe Vidaza werkt of waarom dit geneesmiddel aan u is voorgeschreven.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U lijdt aan gevorderde leverkanker.
- U geeft borstvoeding.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt:

- U heeft een verlaagd aantal bloedplaatjes, rode of witte bloedcellen.
- U heeft een nierziekte.
- U heeft een leverziekte.
- U heeft ooit een hartaandoening of hartaanval gehad of u heeft een voorgeschiedenis van longziekte.

Bloedonderzoeken

Er wordt bloedonderzoek bij u gedaan voor het begin van de behandeling met Vidaza en bij aanvang van elke behandelperiode (ook “cyclus” genoemd). Dit is om te controleren of u genoeg bloedcellen heeft en of uw lever en nieren goed werken.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik van Vidaza bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar wordt afgeraden.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Vidaza nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. De reden is dat Vidaza de manier waarop sommige andere geneesmiddelen werken, kan beïnvloeden. Ook is het mogelijk dat sommige andere geneesmiddelen de werking van Vidaza kunnen beïnvloeden.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Zwangerschap

U dient Vidaza niet tijdens de zwangerschap te gebruiken omdat dit schadelijk kan zijn voor de baby. Gebruik een effectieve anticonceptiemethode tijdens en tot 3 maanden na de behandeling. Vertel het onmiddellijk aan uw arts als u tijdens behandeling zwanger wordt.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Borstvoeding

U mag geen borstvoeding geven als u Vidaza gebruikt. Het is niet bekend of dit middel in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Vruchtbaarheid

Mannen mogen geen kind verwekken terwijl zij met Vidaza worden behandeld. Gebruik een effectieve anticonceptiemethode tijdens en tot 3 maanden na de behandeling met dit geneesmiddel.

Overleg met uw arts als u voor het begin van de behandeling uw sperma wilt laten invriezen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Als u bijwerkingen zoals vermoeidheid ondervindt, bestuur dan geen voertuig en gebruik geen gereedschap of machines.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Uw arts zal u bij aanvang van elke behandelingscyclus nog een ander geneesmiddel geven voordat Vidaza aan u wordt toegediend om misselijkheid en braken te voorkomen.

- De aanbevolen dosering is 75 mg/m² lichaamsoppervlak. Uw arts zal uw dosis van dit geneesmiddel bepalen, afhankelijk van uw algemene toestand, uw lengte en gewicht. Uw arts zal uw vooruitgang controleren en kan uw dosis aanpassen als dit noodzakelijk is.
- Vidaza wordt gedurende een week dagelijks aan u toegediend, gevolgd door een rustperiode van 3 weken. Deze “behandelingscyclus” wordt elke 4 weken herhaald. Gewoonlijk krijgt u ten minste 6 behandelingscycli.

U krijgt dit geneesmiddel als een injectie onder de huid (subcutaan) toegediend door een arts of verpleegkundige. De injectie kan onder de huid van uw dijbeen, buik of bovenarm worden gegeven.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vertel het onmiddellijk aan uw arts als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

- **Slaperigheid, beven, geelzucht, opgezette buik en gevoelig zijn voor bloedingen.** Dit kunnen symptomen zijn van leverfalen en dit kan levensbedreigend zijn.
- **Zwelling van de benen en voeten, rugpijn, minder urineren, meer dorst hebben, snelle pols, duizeligheid en misselijkheid, braken of verminderde eetlust en gevoelens van verwardheid, rusteloosheid of vermoeidheid.** Dit kunnen symptomen zijn van nierfalen en dit kan levensbedreigend zijn.
- **Koorts.** Dit kan veroorzaakt worden door een infectie als gevolg van een verlaagd aantal witte bloedcellen, wat levensbedreigend kan zijn.
- **Pijn op de borst of kortademigheid, waarbij ook koorts kan optreden.** Dit kan veroorzaakt worden door een longontsteking, ook wel “pneumonie” genoemd en kan levensbedreigend zijn.
- **Bloeding.** Bijvoorbeeld bloed in de ontlasting veroorzaakt door een bloeding in uw maag of darmen, of bloeding in uw hoofd. Dit kunnen symptomen zijn die op een laag aantal bloedplaatjes in uw bloed wijzen.
- **Problemen met ademen, zwelling van de lippen, jeuk of huiduitslag.** Dit kan veroorzaakt worden door een allergische reactie (overgevoelighedsreactie).

Overige bijwerkingen omvatten:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 personen)

- Een verlaagd aantal rode bloedcellen (anemie). U kunt zich moe voelen en bleek zien.
- Een verlaagd aantal witte bloedcellen. Dit kan gepaard gaan met koorts. U bent ook meer vatbaar voor infecties.
- Een laag aantal bloedplaatjes (trombocytopenie). U heeft sneller last van bloedingen en blauwe plekken.
- Verstopping, diarree, misselijkheid, braken.
- Longontsteking.
- Pijn op de borst, kortademigheid.
- Vermoeidheid.
- Reactie op de injectieplaats, waaronder roodheid, pijn of een huidreactie.
- Verlies van eetlust.
- Gewrichtspijn.
- Blauwe plekken.
- Huiduitslag.
- Rode of paarse plekkjes onder uw huid.
- Buikpijn.
- Jeuk.

- Koorts.
- Een pijnlijke neus en keel.
- Duizeligheid.
- Hoofdpijn.
- Slaapproblemen (slapeloosheid).
- Bloedneus (epistaxis).
- Spierpijn.
- Zwakte (asthenie).
- Gewichtsverlies.
- Lage kaliumwaarden in uw bloed.

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 10 personen)

- Bloeding in uw hoofd.
- Een infectie van het bloed die door bacteriën wordt veroorzaakt (sepsis). Dit kan het gevolg zijn van een laag aantal witte bloedcellen.
- Falen van het beenmerg. Dit kan leiden tot een laag aantal rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedplaatjes.
- Een type bloedarmoede (anemie) waarbij het aantal rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedplaatjes is afgenomen.
- Een urineweginfectie.
- Een virusinfectie die koortsuitslag veroorzaakt (herpes).
- Bloedend tandvles, een bloeding in uw maag of darmen, een bloeding rondom uw anus als gevolg van aambeien (bloedende hemorroïden), een oogbloeding, een bloeding onder uw huid of in uw huid (hematoom).
- Bloed in uw urine.
- Zweren in uw mond of op uw tong.
- Huidveranderingen op de injectieplaats. Hiertoe behoren zwellingen, een hard knobbeltje, blauwe plekken, bloeding in uw huid (hematoom), huiduitslag, jeuk en veranderingen in de huidskleur.
- Roodverkleuring van uw huid.
- Een infectie van de huid (cellulitis).
- Een infectie van de neus en keel of keelpijn.
- Een pijnlijke neus, een loopneus of pijnlijke bijholten (sinusitis).
- Hoge of lage bloeddruk (hypertensie of hypotensie).
- Kortademigheid bij beweging.
- Pijn in uw keel en strottenhoofd.
- Gestoorde spijsvertering.
- Lusteloosheid (lethargie).
- Algemeen gevoel van onwel zijn.
- Angst.
- Verwardheid.
- Haaruitval.
- Nierfalen.
- Uitdroging (dehydratie).
- Witte aanslag op de tong, binnenzijde van de wangen en soms aan de bovenzijde in uw mond, op het tandvles en de amandelen (orale schimmelinfectie).
- Flauwvallen.
- Een plotselinge daling van de bloeddruk wanneer u staat (orthostatische hypotensie) die tot duizeligheid leidt wanneer u naar een staande of zittende houding verandert.
- Slaperigheid, sufheid.
- Bloeding veroorzaakt door een katheterlijn.
- Een ziekte die de darmen aantast en die koorts, braken en maagpijn kan veroorzaken (diverticulitis).
- Vocht rond de longen (pleurale effusie).

- Rillen (koude rillingen).
- Spierspasmen.
- Verheven, jeukende uitslag op de huid (netelroos of galbulten).
- Ophoping van vocht rond het hart (pericardeffusie).

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 100 personen)

- Allergische reactie (overgevoelighedsreactie).
- Beven.
- Leverfalen.
- Grote donkerpaarse, opgezette pijnlijke plekken op de huid gepaard met koorts.
- Pijnlijke huidverzwering (pyodermia gangraenosa).
- Ontsteking van de bekleding rondom het hart (pericarditis).

Zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 1000 personen)

- Droge hoest.
- Pijnloze verdikking in de vingertoppen (clubbing).
- Tumorlyssyndroom – metabole complicaties die zich tijdens een kankerbehandeling kunnen voordoen en soms zelfs zonder behandeling. Deze complicaties worden veroorzaakt door het product van afstervende kankercellen en kunnen de volgende omvatten: veranderingen in de bloedchemie: hoog gehalte aan kalium, fosfor, urinezuur en laag gehalte aan calcium, hetgeen vervolgens leidt tot veranderingen in nierfunctie, hartslag, aanvallen en soms overlijden.

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Infectie van de diepere lagen van de huid die zich snel verspreidt, de huid en weefsels beschadigt en levensbedreigend kan zijn (necrotiserende fasciitis).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket van de injectieflacon en op de kartonnen doos. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Uw arts, apotheker of verpleegkundige is verantwoordelijk voor het bewaren van Vidaza. Zij zijn ook verantwoordelijk voor het op de juiste wijze bereiden en vernietigen van ongebruikt Vidaza.

Voor ongeopende injectieflacons van dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Bij onmiddellijk gebruik

Nadat de suspensie is bereid dient deze binnen 45 minuten te worden toegediend.

Bij later gebruik

Wanneer de Vidaza-suspensie is bereid met niet-gekoeld water voor injecties, moet de oplossing onmiddellijk na bereiding in de koelkast worden geplaatst (2 °C – 8 °C) en gedurende maximaal 8 uur gekoeld worden bewaard.

Wanneer de Vidaza-suspensie is bereid met gekoeld water voor injecties (2 °C – 8 °C), moet de suspensie onmiddellijk na bereiding in de koelkast worden geplaatst (2 °C – 8 °C) en gedurende maximaal 22 uur gekoeld worden bewaard.

De suspensie dient gedurende maximaal 30 minuten vóór toediening op kamertemperatuur te komen (20 °C – 25 °C).

Als grote deeltjes in de suspensie aanwezig zijn dient deze te worden afgevoerd.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is azacitidine. Eén injectieflacon bevat 100 mg azacitidine. Na reconstitutie met 4 ml water voor injecties bevat de gereconstitueerde suspensie 25 mg/ml azacitidine.
- De andere stof in dit middel is mannitol (E421).

Hoe ziet Vidaza eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Vidaza is een wit poeder voor suspensie voor injectie en wordt in een glazen injectieflacon met 100 mg azacitidine geleverd. Elke verpakking bevat één injectieflacon Vidaza.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Nederland

Fabrikant

Celgene Distribution B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Nederland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Aanbevelingen voor veilig gebruik

Vidaza is een cytotoxisch geneesmiddel en daarom is, net als bij andere potentieel toxische stoffen, voorzichtigheid geboden bij het hanteren en bereiden van azacitidinesuspensies. De procedures voor een juiste verwerking en vernietiging van geneesmiddelen tegen kanker dienen te worden toegepast. Als gereconstitueerd azacitidine in contact komt met de huid, moet deze onmiddellijk grondig met water en zeep worden afgespoeld. Als het in contact komt met de slijmvliezen, moeten deze grondig met water worden afgespoeld.

Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die hieronder worden vermeld (zie “Reconstitutieprocedure”).

Reconstitutieprocedure

Vidaza dient te worden gereconstitueerd met water voor injecties. De houdbaarheid van het gereconstitueerde geneesmiddel kan worden verlengd door te reconstitueren met gekoeld (2°C tot 8°C) water voor injecties. Bijzonderheden over bewaring van het gereconstitueerde product worden hieronder gegeven.

1. De volgende benodigdheden moeten worden verzameld:
Injectieflacon(s) azacitidine; injectieflacon(s) met water voor injecties; niet-steriele chirurgische handschoenen; alcoholdoekjes; 5 ml injectiespuit(en) met naald(en).
2. 4 ml water voor injecties moet in de injectiespuit worden opgetrokken en eventueel aanwezige lucht moet uit de injectiespuit worden verwijderd.
3. De naald van de injectiespuit die de 4 ml water voor injecties bevat, moet door de rubberen bovenkant van de injectieflacon met azacitidine worden gestoken, waarna het water voor injecties in de injectieflacon moet worden geïnjecteerd.
4. Na het verwijderen van de injectiespuit en de naald moet de injectieflacon krachtig worden geschud totdat er een homogene troebele suspensie is ontstaan. Na reconstitutie bevat elke ml suspensie 25 mg azacitidine (100 mg/4 ml). Het gereconstitueerde product is een homogene, troebele suspensie, vrij van agglomeraten. Het product moet worden afgevoerd als het grote deeltjes of agglomeraten bevat. De suspensie na reconstitutie niet filteren omdat hierdoor het werkzame bestanddeel kan worden verwijderd. Men dient er rekening mee te houden dat in sommige adapters, spikes en gesloten systemen filters aanwezig zijn; daarom dienen dergelijke systemen niet te worden gebruikt voor toediening van het geneesmiddel na reconstitutie.
5. De rubberen bovenkant moet worden gereinigd en een nieuwe injectiespuit met naald moet in de injectieflacon worden ingebracht. Daarna moet de injectieflacon ondersteboven worden gedraaid, waarbij ervoor wordt gezorgd dat de punt van de naald onder het vloeistofniveau zit. De zuiger moet vervolgens worden teruggetrokken om de hoeveelheid geneesmiddel op te trekken die nodig is voor de juiste dosis en eventueel aanwezige lucht moet uit de injectiespuit worden verwijderd. De injectiespuit met naald moet vervolgens uit de injectieflacon worden getrokken en de naald moet worden afgevoerd.
6. Daarna moet een nieuwe subcutane naald (geadviseerd wordt 25 gauge) stevig op de injectiespuit worden bevestigd. De naald mag voorafgaand aan de injectie niet worden ontlucht om de incidentie van lokale reacties op de injectieplaats te beperken.
7. Wanneer er meer dan 1 injectieflacon nodig is, moeten alle stappen hierboven voor de bereiding van de suspensie worden herhaald. Voor doses waarvoor meer dan 1 injectieflacon nodig is, moet de dosis gelijkmatig worden verdeeld, bv. dosis 150 mg = 6 ml, 2 injectiespuiten met in elke injectiespuit 3 ml. Mogelijk lukt het niet om alle suspensie uit de injectieflacon op te trekken, doordat er suspensie wordt vastgehouden in de injectieflacon en naald.
8. De inhoud van de doseringsspuit moet onmiddellijk voor toediening opnieuw in suspensie worden gebracht. De temperatuur van de suspensie moet op het tijdstip van injectie ongeveer 20 °C-25 °C bedragen. Rol om de inhoud opnieuw in suspensie te brengen de injectiespuit krachtig tussen de handpalmen totdat een homogene, troebele suspensie is ontstaan. Het product moet worden afgevoerd als het grote deeltjes of agglomeraten bevat.

Bewaring van het gereconstitueerde product

Voor onmiddellijk gebruik

De Vidaza-suspensie kan onmiddellijk voorafgaand aan het gebruik worden bereid en de gereconstitueerde suspensie moet binnen 45 minuten worden toegediend. Als er meer dan 45 minuten zijn verstreken, moet de gereconstitueerde suspensie op de juiste wijze worden afgevoerd en moet een nieuwe dosis worden bereid.

Voor later gebruik

Bij reconstitutie met water voor injecties dat niet is gekoeld, moet de gereconstitueerde suspensie onmiddellijk na reconstitutie in een koelkast (2 °C tot 8 °C) worden geplaatst, en gedurende maximaal 8 uur in de koelkast worden bewaard. Als er meer dan 8 uur is verstreken sinds de suspensie in de koelkast werd geplaatst, moet de suspensie op de juiste wijze worden afgevoerd en moet een nieuwe dosis worden bereid.

Bij het reconstitueren met gekoeld (2 °C tot 8 °C) water voor injecties, moet de gereconstitueerde suspensie onmiddellijk na reconstitutie in een koelkast (2 °C tot 8 °C) worden geplaatst en gedurende maximaal 22 uur in een koelkast worden bewaard. Als er meer dan 22 uur is verstreken sinds de suspensie in de koelkast werd geplaatst, moet de suspensie op de juiste wijze worden afgevoerd en moet een nieuwe dosis worden bereid.

De injectiespuit gevuld met de gereconstitueerde suspensie dient gedurende maximaal 30 minuten voorafgaand aan toediening op een temperatuur van ongeveer 20 °C-25 °C te komen. Als er meer dan 30 minuten zijn verstreken, moet de suspensie op de juiste wijze worden afgevoerd en moet een nieuwe dosis worden bereid.

Berekening van een individuele dosis

De totale dosis op basis van het lichaamsoppervlak kan als volgt worden berekend:

$$\text{Totale dosis (mg)} = \text{dosis (mg/m}^2\text{)} \times \text{lichaamsoppervlak (m}^2\text{)}$$

De volgende tabel is uitsluitend bedoeld als voorbeeld van hoe individuele doses azacitidine kunnen worden berekend op basis van een gemiddeld lichaamsoppervlak van 1,8 m².

<u>Dosis mg/m²</u> <u>(% van de</u> <u>aanbevolen</u> <u>startdosis)</u>	<u>Totale dosis gebaseerd op</u> <u>een lichaamsoppervlak</u> <u>van 1,8 m²</u>	<u>Aantal vereiste</u> <u>injectieflacons</u>	<u>Totaal benodigd</u> <u>volume</u> <u>gereconstitueerde</u> <u>suspensie</u>
75 mg/m ² (100%)	135 mg	2 injectieflacons	5,4 ml
37,5 mg/m ² (50%)	67,5 mg	1 injectieflacon	2,7 ml
25 mg/m ² (33%)	45 mg	1 injectieflacon	1,8 ml

Wijze van toediening

De suspensie na reconstitutie niet filtreren.

Gereconstitueerd Vidaza moet subcutaan (plaats de naald onder een hoek van 45-90°) in de bovenarm, het dijbeen of de buik worden geïnjecteerd met behulp van een naald van 25 gauge.

Doses groter dan 4 ml moeten op twee afzonderlijke plaatsen worden geïnjecteerd.

De injectieplaatsen moeten worden afgewisseld. Nieuwe injecties moeten op een afstand van ten minste 2,5 cm van een vorige injectieplaats worden toegediend en nooit in gebieden waar de huid pijnlijk, rood of hard is of waar deze blauwe plekken vertoont.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

BIJLAGE IV

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
VOORWAARDEN
VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor azacitidine, heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

In totaal bevat de veiligheidsdatabase 51 gevallen met 56 gemelde bijwerkingen van pericarditis, myocarditis en/of endocarditis bij het gebruik van Vidaza. Pericarditis is de vaakst gemelde voorkeursterm (n=35 gevallen) gevolgd door endocarditis (n=10) en myocarditis (n=9). Hoewel er sommige versturende factoren zijn, bijvoorbeeld onderliggende kankeraandoeningen van de patiënt en de aanwezigheid van andere risicofactoren zoals infectie en geschiedenis van hartaandoeningen, zijn er andere factoren die dit signaal versterken, inclusief positieve hernieuwde toediening en onevenwichtigheid in de gepoolde klinische studies tussen actieve en controlegroepen.

Gebaseerd op de beoordeling van alle beschikbare informatie voor pericarditis, waaronder spontane meldingen die zijn vastgesteld bij de controle van veiligheidsonderwerpen, de reeds genoemde bijwerkingen van pericardiale effusie in de samenvatting van productkenmerken voor Vidaza en het feit dat pericarditis een term is die genoemd is voor sommige andere producten van dezelfde klasse, dient rubriek 4.8 van de samenvatting van productkenmerken daarom te worden bijgewerkt door toevoeging van de term pericarditis onder de systeem/orgaanklasse hardaandoeningen met de frequentie 'soms'.

Het CHMP stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor azacitidine is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het geneesmiddel dat (de geneesmiddelen die) azacitidine bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.