

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Azacitidine Accord 25 mg/ml poeder voor suspensie voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

100 mg/injectieflacon:

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

150 mg/injectieflacon:

Elke injectieflacon bevat 150 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.

Witte gevriesdroogde poeder of koek.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

- myelodysplastische syndromen (MDS) met de prognostische score ‘intermediair 2’ en ‘hoog risico’ volgens het *International Prognostic Scoring System* (IPSS),
- chronische myelomonocyttaire 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 Azacitidine Accord moet worden geïnitieerd en gecontroleerd onder toezicht van een arts die ervaring heeft met het gebruik van chemotherapeutica. Patiënten dienen als premedicatie anti-emetica te ontvangen 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.

Azacitidine Accord mag voor gebruik niet onderling worden verwisseld met oraal azacitidine. Vanwege de verschillen in blootstelling zijn de aanbevelingen voor de dosis en het schema voor oraal azacitidine anders dan die voor injecteerbaar azacitidine. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt aanbevolen om de naam van het geneesmiddel, de dosis en de toedieningsweg te controleren.

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 absolute verschil tussen de nadir en de uitgangssituatie plus de nadirtelling (d.w.z. de bloedtelling bij herstel $\geq$ nadirtelling + $(0,5 \times [\text{telling uitgangssituatie} - \text{nadirtelling}])$).

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

Als na behandeling met Azacitidine Accord 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.

Nadirtellingen voor de cyclus		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 $\geq$ nadirtelling + $(0,5 \times [\text{telling uitgangssituatie} - \text{nadirtelling}])$

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 Azacitidine Accord 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 Azacitidine Accord 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 $\geq$ nadirtelling + (0,5 x [telling uitgangssituatie – nadirtelling])

Na dosisaanpassingen moet de duur van de volgende 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 serumbicarbonaatwaarden 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. Azacitidine Accord is gecontra-indiceerd bij patiënten met gevorderde maligne levertumoren (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van azacitidine bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 17 jaar zijn nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Gereconstitueerd Azacitidine Accord moet subcutaan in de bovenarm, de dij 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 nadirtellingen 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 serum bicarbonaat tot < 20 mmol/l in combinatie met alkalische urine en hypokaliëmie (serumkalium < 3 mmol/l). Als er zich onverklaarde dalingen in serum bicarbonaat (< 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 serum bicarbonaatbepalingen 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 overwogen te worden.

Necrotiserende fasciitis

Necrotiserende fasciitis, waaronder gevallen met fatale afloop, is gemeld bij patiënten die met azacitidine werden behandeld. Bij patiënten die necrotiserende fasciitis ontwikkelen, dient de behandeling met azacitidine 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.

Differentiatiesyndroom

Bij patiënten die injecteerbare azacitidine kregen, zijn gevallen van differentiatiesyndroom (ook bekend als retinoïnezuursyndroom) gemeld. Het differentiatiesyndroom kan fataal zijn en de symptomen en klinische bevindingen omvatten ademnood, longinfiltraten, koorts, rash, longoedeem, perifeer oedeem, snelle gewichtstoename, pleurale effusies, pericardiale effusies, hypotensie en nierdisfunctie (zie rubriek 4.8). Behandeling met hoge dosis i.v. corticosteroïden en hemodynamische controle moeten worden overwogen bij het eerste optreden van symptomen of tekenen die wijzen op differentiatiesyndroom. Tijdelijke stopzetting van de behandeling met injecteerbare azacitidine moet worden overwogen totdat de symptomen zijn verdwenen en bij hervatting is voorzichtigheid geboden.

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 moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende ten minste 6 maanden na de behandeling. Aan mannen moet worden geadviseerd geen kind te verwekken tijdens de periode van behandeling en zij moeten tijdens en gedurende ten minste 3 maanden na de behandeling effectieve anticonceptie gebruiken.

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). 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 azacitidine.

Tot de meest gemelde ernstige bijwerkingen in de belangrijkste studie (AZA PH GL 2003 CL 001) behoorden febriele 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%], maag-darmbloeding [0,8%] en intracraniële 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 febriele 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 maag-darmstelsel, waaronder obstipatie (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 febriele 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)

Systeem/orgaan-klasse	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, huidinfectie			Necrotiseren -de fasciitis*
Neoplasma­ta, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)					differentiatie-syndroom*. ^a
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	febriele 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			

Systeem/orgaan- klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Zenuwstelsel- aandoeningen	duizeligheid, hoofdpijn	intracraniële bloeding*, syncope, slaperigheid, lethargie			
Oogaandoeninge n		oogbloeding, bloeding van de conjunctiva			
Hartaandoening- en		pericardeffusie	pericarditis		
Bloedvataandoe- ningen		hypotensie*, hypertensie, orthostatische hypotensie, hematoom			
Ademhalingsstel- sel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen	dyspneu, epistaxis	pleurale effusie, inspanningsdys- pneu, faryngolaryngeal e pijn		interstitiële longziekte	
Maagdarmsstelsel- aandoeningen	diarree, braken, constipatie, misselijkheid, buikpijn (waaronder bovenbuikpijn en abdominaal ongemak)	Maag- darmbloeding* (waaronder mondbloeding), hemorroïdale bloedingen, stomatitis, tandvleesbloed- ing, 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 febriele neutrofiële dermatose pyoderma gangraenosa		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen	artralgie, musculoskeleta- le pijn (waaronder rugpijn, botpijn en pijn in ledematen)	spierspasmen, myalgie			

Systeem/orgaan-klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Nier- en urineweg-aandoeningen		nierfalen*, hematurie, verhoogd serumcreatinine	renale tubulaire acidose		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen	koorts*, 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		Injectieplaatsnecrose (op de injectieplaats)	
Onderzoeken	gewichtsverlies				

* = gevallen met fatale afloop zijn zelden gerapporteerd

^a = zie rubriek 4.4

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hematologische bijwerkingen

De meest gemelde ($\geq 10\%$) hematologische bijwerkingen geassocieerd met de behandeling met azacitidine zijn anemie, trombocytopenie, neutropenie, febrile 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-infectiemiddelen plus groeifactorondersteuning (bv. G-CSF) voor neutropenie worden behandeld.

Bloedingen

Bij patiënten aan wie azacitidine wordt toegediend, kunnen bloedingen optreden. Ernstige bijwerkingen zoals een maag-darmbloeding of een intracraniele 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 behandelingscycli en vertoonde een trend tot afname in de daarop volgende cycli. Bij subcutane bijwerkingen als huiduitslag/ontsteking/pruritus op de injectieplaats, huiduitslag, erytheem en huidlaesie kan gelijktijdige behandeling met andere geneesmiddelen noodzakelijk zijn, zoals antihistaminica, corticosteroïden 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.

Maag-darmklachten

De meest gemelde maag-darmklachten 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 laxermiddelen 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 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 die in studie AZA-AML-001 zijn behandeld).

Pediatrische patiënten

In studie AZA-JMML-001 zijn 28 pediatrische patiënten (van 1 maand oud tot jonger dan 18 jaar) behandeld met Vidaza voor MDS (n = 10) of juveniele myelomonocytair leukemie (JMML) (n = 18) (zie rubriek 5.1).

Bij alle 28 patiënten trad er minstens 1 bijwerking op en bij 17 patiënten (60,7%) trad er minstens 1 aan de behandeling gerelateerde bijwerking op. De bijwerkingen die met betrekking tot de hele groep pediatrische patiënten het vaakst werden gemeld, waren koorts, hematologische voorvallen, waaronder anemie, trombocytopenie en febrile neutropenie, en gastro-intestinale voorvallen, waaronder obstipatie en braken.

Bij drie (3) proefpersonen was er sprake van een aan de behandeling gerelateerde bijwerking (koorts, ziekteprogressie en buikpijn) die leidde tot beëindiging van de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel.

In studie AZA-AML-004 zijn 7 pediatrische patiënten (in de leeftijd van 2 tot 12 jaar) na de eerste volledige remissie [CR1] met Vidaza behandeld voor AML met een moleculair recidief (zie rubriek 5.1).

Alle 7 patiënten ondervonden minimaal 1 aan de behandeling gerelateerde bijwerking. De bijwerkingen die het vaakst werden gemeld, waren neutropenie, misselijkheid, leukopenie, trombocytopenie, diarree en verhoogd alanineaminotransferase (ALAT). Twee patiënten ondervonden een aan de behandeling gerelateerde bijwerking (febriele neutropenie, neutropenie) die tot een onderbreking van de behandeling heeft geleid.

Er werden gedurende de klinische studie geen nieuwe veiligheidssignalen vastgesteld bij het beperkte aantal pediatrische patiënten dat met Vidaza werd behandeld. Over het geheel genomen kwam het veiligheidsprofiel overeen met dat van volwassen patiënten.

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

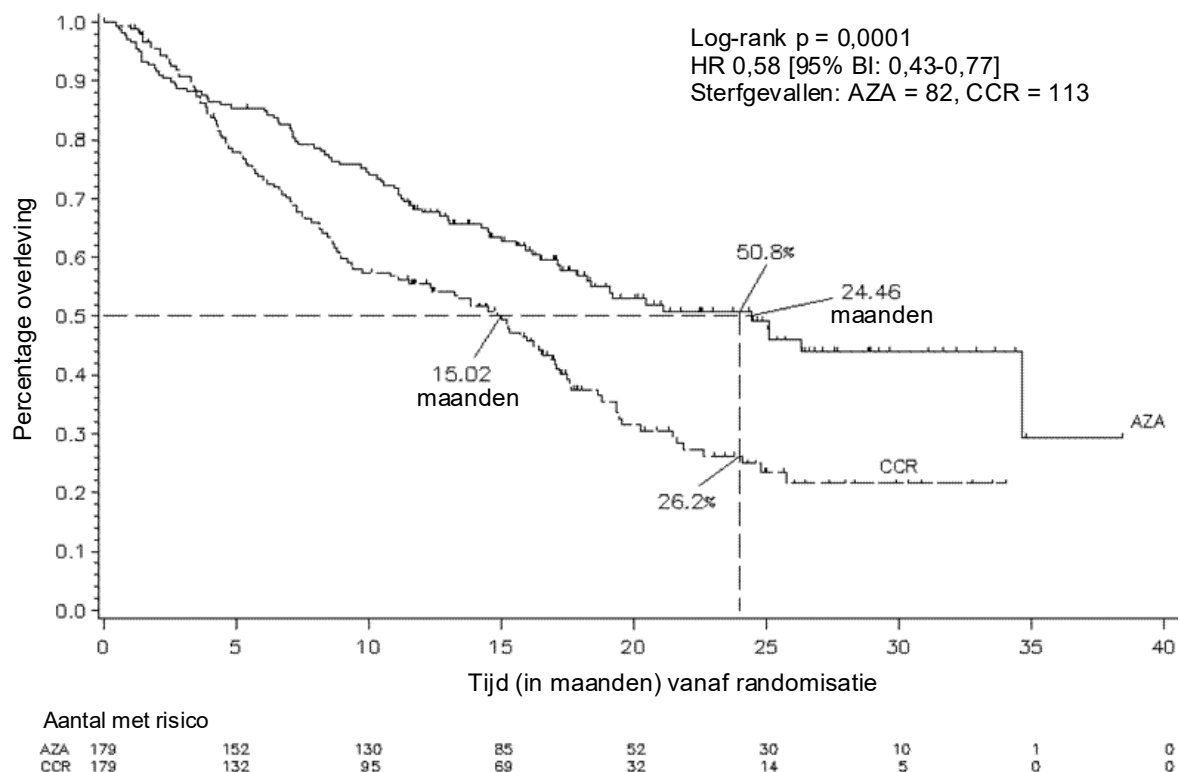
Aangenomen wordt dat azacitidine zijn antineoplastische werking uitoefent via meerdere mechanismen, waaronder cytotoxiciteit tegen abnormale hematopoëtische cellen in het beenmerg en hypomethylatie van het DNA. De cytotoxische effecten van azacitidine kunnen het gevolg zijn van meerdere mechanismen, 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 azacitidine werden bestudeerd in een internationale, multicenter, gecontroleerde, open-label, gerandomiseerde, vergelijkende fase 3-studie met parallelle groepen (AZA PH GL 2003 CL 001) bij volwassen patiënten met: intermediair 2- en hoogrisico-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 azacitidine 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. Azacitidine 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 'intention 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 azacitidine 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 (HR) 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).



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

Het overlevingsvoordeel van azacitidine 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 leeftijdssubgroepen werd een stijging van de mediane totale overleving waargenomen in alle groepen (< 65 jaar, ≥ 65 jaar en ≥ 75 jaar).

Behandeling met azacitidine 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 azacitidine was ook geassocieerd met een daling in cytopenieën en hieraan gerelateerde symptomen. Behandeling met azacitidine 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).

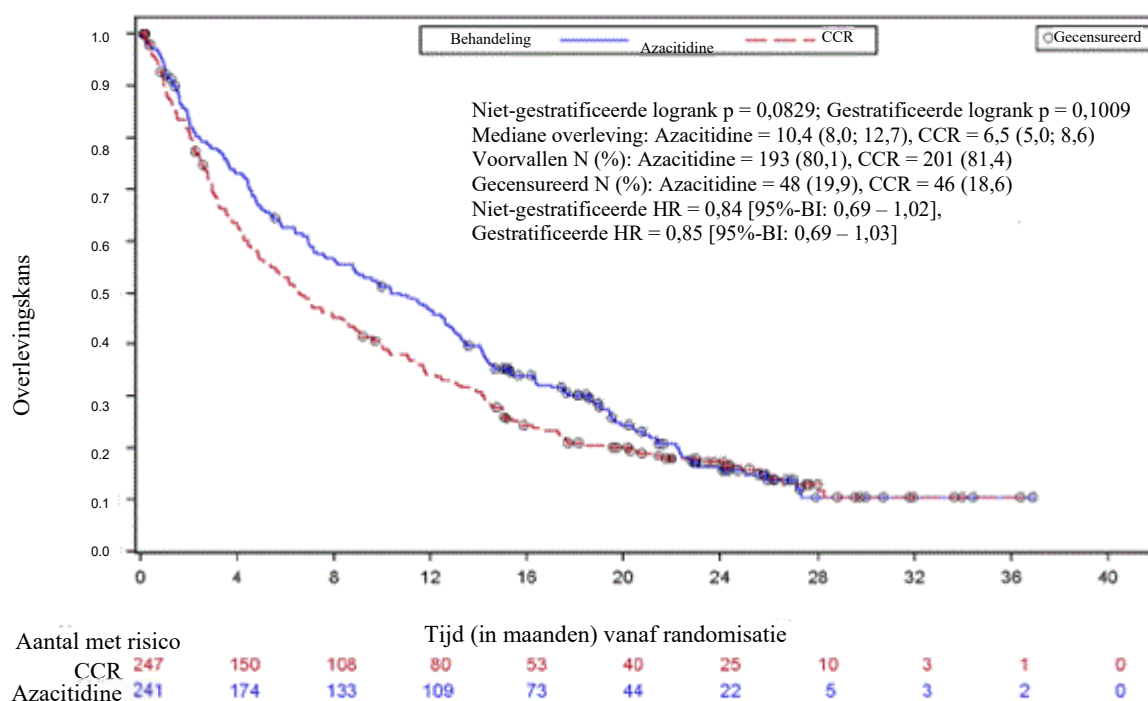
De werkzaamheid en veiligheid van azacitidine werden onderzocht in een internationale, multi-center, gecontroleerde, open-label parallelle groepen fase 3-studie bij patiënten in de leeftijd van 65 jaar en ouder met nieuw gediagnosticeerd de novo of secundaire AML en > 30% beenmergblasten volgens de indeling van de WHO, die niet voor HSCT in aanmerking kwamen. Azacitidine 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 azacitidine

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.

Azacitidine 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 azacitidine - 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 azacitidine en 247 CCR) werd de behandeling met azacitidine 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 azacitidine 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 azacitidine 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 azacitidine 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 azacitidine. 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 azacitidine-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 azacitidine 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 azacitidine in vergelijking met CCR.

Behandeling met azacitidine 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 azacitidine-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 azacitidine-groep. Dit werd niet bereikt in de CCR-groep.

Van de patiënten in de azacitidine-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% (95%-BI = 19,7; 40,4) van 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 azacitidine-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 studiepopulatie. Hoewel de analyse beperkingen heeft, geven de beschikbare gegevens aan dat patiënten tijdens behandeling met azacitidine geen betekenisvolle verslechtering van de kwaliteit van leven ervaren.

Pediatrische patiënten

Studie AZA-JMML-001 was een internationale, multicentrische, open-label fase 2-studie voor de evaluatie van de farmacokinetiek, farmacodynamiek, veiligheid en werkzaamheid van Vidaza voorafgaand aan HSCT bij pediatrische patiënten met nieuw gediagnosticeerd gevorderd MDS of

JMML. De primaire doelstelling van de klinische studie was de evaluatie van het effect van Vidaza op het responspercentage bij dag 28 van cyclus 3.

Patiënten (MDS, n = 10; JMML, n = 18; 3 maanden tot 15 jaar; 71% mannelijk) werden behandeld met 75 mg/m² Vidaza intraveneus, dagelijks op dag 1 tot dag 7 van een cyclus van 28 dagen gedurende minimaal 3 cycli en maximaal 6 cycli.

Na behandeling van 10 patiënten met MDS werden er vanwege onvoldoende werkzaamheid verder geen patiënten in de MDS-studiearm opgenomen: bij geen van deze 10 patiënten werd er een bevestigde respons gemeld.

In de JMML-studiearm werden 18 patiënten geïncludeerd ([bij 13 in het PTPN11-gen, bij 3 in het NRAS-gen, bij 1 in het KRAS-gen] en 1 patiënt met de klinische diagnose neurofibromatose type 1 [NF-1]). Zestien patiënten hebben 3 behandelingscycli doorlopen en daarvan hebben 5 patiënten 6 behandelingscycli doorlopen. In totaal was er bij 11 patiënten met JMML sprake van een klinische respons bij dag 28 van cyclus 3. Van deze 11 patiënten hadden 9 (50%) patiënten een bevestigde klinische respons (3 patiënten met een cCR en 6 patiënten met een cPR). In de groep patiënten met JMML die met Vidaza werden behandeld, was er bij 7 (43,8%) patiënten sprake van een aanhoudende respons wat betreft de trombocyten (aantal trombocyten $\geq 100 \times 10^9/l$) en moesten 7 (43,8%) patiënten bij HSCT met een transfusie worden behandeld. Bij 17 van de 18 patiënten werd vervolgens HSCT toegepast.

Vanwege de studieopzet (een klein aantal patiënten en diverse confounders) kan er op basis van deze klinische studie niet worden geconcludeerd of behandeling met Vidaza voorafgaand aan HSCT bij patiënten met JMML de resultaten voor overleving verbetert.

Studie AZA-AML-004 was een multicenter, open-label fase 2-studie voor evaluatie van de veiligheid, farmacodynamiek en werkzaamheid van Vidaza in vergelijking met geen behandeling tegen kanker bij kinderen en jonge volwassenen met AML met een moleculair recidief na CR1.

Zeven patiënten (mediane leeftijd 6,7 jaar [leeftijdsbereik van 2 tot 12 jaar]; 71,4% van het mannelijk geslacht) werden gedurende maximaal 3 cycli op dag 1 tot 7 van elke cyclus van 28 dagen dagelijks intraveneus met Vidaza 100 mg/m² behandeld.

Op dag 84 werd bij vijf patiënten minimale restziekte (MRD) vastgesteld, waarbij er bij 4 patiënten sprake was van moleculaire stabilisatie (n = 3) of moleculaire verbetering (n = 1) en bij 1 patiënt van klinisch recidief. Bij 6 van de 7 patiënten (90% [95%-BI = 0,4 – 1,0]) die met azacitidine werden behandeld, is een hematopoëtische stamceltransplantatie uitgevoerd.

Vanwege de kleine steekproefomvang kan de werkzaamheid van Vidaza bij pediatrische AML niet worden vastgesteld.

Zie rubriek 4.8 voor informatie over veiligheid.

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 $1,0 \mu\text{M}$ tot $100 \mu\text{M}$ (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 $100 \mu\text{M}$ 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/m^2 azacitidine eenmaal 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 ^{14}C -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.

Pediatrische patiënten

In studie AZA-JMML-001 werd er met betrekking tot 10 pediatrische patiënten met MDS en 18 pediatrische patiënten met JMML op dag 7 van cyclus 1 een farmacokinetische analyse uitgevoerd (zie rubriek 5.1). De mediane leeftijd (bereik) van de patiënten met MDS was 13,3 (1,9-15) jaar en van de patiënten met JMML 2,1 (0,2-6,9) jaar.

Na intraveneuze toediening van Vidaza in een dosering van 75 mg/m^2 werd de C_{max} van Vidaza snel binnen 0,083 uur bereikt, zowel bij de patiënten met MDS als bij de patiënten met JMML. Het geometrisch gemiddelde van de C_{max} was 1797,5 en 1066,3 ng/ml en het geometrisch gemiddelde van de $\text{AUC}_{0-\infty}$ was 606,9 en 240,2 ng·u/ml voor respectievelijk de patiënten met MDS en de patiënten met JMML. Het geometrisch gemiddelde van het verdelingsvolume was 103,9 en 61,1 l voor respectievelijk de patiënten met MDS en de patiënten met JMML. Het bleek dat de totale plasmablootstelling aan Vidaza hoger was bij de patiënten met MDS; er werd echter met betrekking tot zowel de AUC als de C_{max} een matige tot hoge variabiliteit tussen patiënten waargenomen.

Het geometrisch gemiddelde van de $t_{1/2}$ was 0,4 en 0,3 uur en het geometrisch gemiddelde van de klaring was 166,4 en 148,3 l/u voor respectievelijk de patiënten met MDS en de patiënten met JMML.

De farmacokinetische gegevens van studie AZA-JMML-001 werden samengevoegd en vergeleken met de farmacokinetische gegevens van 6 volwassen patiënten met MDS aan wie in studie AZA-2002-BA-002 75 mg/m^2 Vidaza intraveneus was toegediend. De gemiddelde C_{max} en AUC_{0-t} van Vidaza na intraveneuze toediening bij volwassen patiënten en pediatrische patiënten waren vergelijkbaar (respectievelijk 2750 ng/ml versus 2841 ng/ml en 1025 ng·u/ml versus 882,1 ng·u/ml).

In studie AZA-AML-004 is er bij 6 van de 7 pediatrische patiënten een farmacokinetische analyse uitgevoerd en bij deze patiënten was er na toediening van de dosis sprake van minimaal één meetbare farmacokinetische concentratie (zie rubriek 5.1). De mediane leeftijd (bereik) van de patiënten met AML was 6,7 (2-12) jaar.

Na meerdere doses van 100 mg/m² was het geometrisch gemiddelde van de C_{max} en AUC_{0-tau} op dag 7 van cyclus 1 respectievelijk 1557 ng/ml en 899,6 ng·u/ml, waarbij een grote interindividuele variabiliteit (CV% van respectievelijk 201,6% en 87,8%) werd gezien. Na intraveneuze toediening werd de C_{max} van azacitidine snel bereikt, met een mediane tijd van 0,090 uur, en die nam af met een geometrisch gemiddelde van de t_{1/2} van 0,380 uur. Het geometrisch gemiddelde van de klaring en het verdelingsvolume was respectievelijk 127,2 l/u en 70,2 l.

De farmacokinetische blootstelling (aan azacitidine) die bij kinderen met AML met een moleculair recidief na CR1 werd gezien, was vergelijkbaar met de blootstelling op basis van de gecombineerde gegevens van 10 kinderen met MDS en 18 kinderen met JMML en ook vergelijkbaar met de blootstelling aan azacitidine bij volwassenen met MDS.

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 lymfoëticaire 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 (micromelie, 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
3 jaar

Na reconstitutie

Wanneer Azacitidine Accord 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 60 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 Azacitidine Accord 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 oogpunt 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 injectieflacon van type I-glas met 100 mg of 150 mg azacitidine, afgesloten met een butylrubberen stop en een aluminium verzegeling met een plastic dop.

Verpakkingsgroottes:

1 injectieflacon met 100 mg azacitidine.

1 injectieflacon met 150 mg azacitidine.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Aanbevelingen voor veilig gebruik

Azacitidine Accord 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

Azacitidine Accord 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; 5ml-injectiespuit(en) met naald(en).
2. Het toepasselijke volume water voor injecties (zie de tabel hieronder) moet in de injectiespuit worden opgetrokken en eventueel aanwezige lucht moet uit de injectiespuit worden verwijderd.

Injectieflacon met	Volume water voor injecties	Uiteindelijke concentratie
100 mg	4 ml	25 mg/ml
150 mg	6 ml	25 mg/ml

3. De naald van de injectiespuit die 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 of 150 mg/6 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 doseringsspuut moet onmiddellijk voor toediening opnieuw in suspensie worden gebracht. De injectiespuut 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 injectiespuut 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</u> <u>gebaseerd op</u> <u>een</u> <u>lichaamsoppervlak van 1,8 m²</u>	<u>Aantal vereiste injectieflacons</u>		<u>Totaal benodigd</u> <u>volume</u> <u>gereconstitueerde</u> <u>suspensie</u>
		<u>Injectieflacon met 100 ml</u>	<u>Injectieflacon met 150 ml</u>	
75 mg/m ² (100%)	135 mg	2 injectieflacons	1 injectieflacon	5,4 ml
37,5 mg/m ² (50%)	67,5 mg	1 injectieflacon	1 injectieflacon	2,7 ml
25 mg/m ² (33%)	45 mg	1 injectieflacon	1 injectieflacon	1,8 ml

Wijze van toediening

Gereconstitueerd Azacitidine Accord moet subcutaan (breng de naald in 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.

Verwijdering

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

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona, Spanje

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

EU/1/19/1413/001

EU/1/19/1413/002

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 februari 2020

Datum van laatste verlenging: 19 december 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Azacitidine Accord 200 mg filmomhulde tabletten
Azacitidine Accord 300 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Azacitidine Accord 200 mg filmomhulde tabletten
Elke tablet bevat 200 mg azacitidine.

Hulpstof met bekend effect
Elke tablet bevat 4,5 mg lactose (als lactosemonohydraat).

Azacitidine Accord 300 mg filmomhulde tabletten
Elke tablet bevat 300 mg azacitidine.

Hulpstof met bekend effect
Elke tablet bevat 6,7 mg lactose (als lactosemonohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Azacitidine Accord 200 mg filmomhulde tabletten
Roze, ovale filmomhulde tablet van ongeveer $17,0 \times 7,6$ mm, met de inscriptie 'MA1' aan één zijde en glad aan de andere zijde.

Azacitidine Accord 300 mg filmomhulde tabletten
Bruine, ovale filmomhulde tablet van ongeveer $19,0 \times 9,0$ mm, met de inscriptie 'MA2' aan één zijde en glad aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Azacitidine Accord is geïndiceerd als onderhoudstherapie bij volwassen patiënten met acute myeloïde leukemie (AML) die complete remissie (CR) of complete remissie met onvolledig herstel van de bloedselling (CRi) bereikten na een inductietherapie met of zonder consolidatiebehandeling en die niet in aanmerking komen voor hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT), met inbegrip van wie kiest om verdere behandeling daarmee niet te ondergaan.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Azacitidine Accord moet worden geïnitieerd en gecontroleerd onder het toezicht van een arts die ervaring heeft met het gebruik van chemotherapeutica.

Patiënten moeten gedurende de eerste 2 behandelingscycli 30 minuten vóór elke dosis Azacitidine Accord met een anti-emeticum worden behandeld. Als er geen sprake was van misselijkheid en braken kan profylaxe met een anti-emeticum na 2 cycli worden weggelaten (zie rubriek 4.4).

Dosering

De aanbevolen dosis is eenmaal daags 300 mg azacitidine oraal ingenomen. Elke herhalingscyclus bestaat uit een behandelingsperiode van 14 dagen en daarna een behandelingsvrije periode van 14 dagen (behandelingscyclus van 28 dagen).

De behandeling met Azacitidine Accord moet worden voortgezet totdat er niet meer dan 15% blasten worden waargenomen in perifeer bloed of beenmerg of tot het optreden van een onaanvaardbare toxiciteit (zie het advies voor aanpassing van het doseringsschema bij recidief van de ziekte).

Azacitidine Accord mag voor gebruik niet onderling worden verwisseld met injecteerbaar azacitidine vanwege de verschillen in blootstelling, dosis en behandelingsschema. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt aanbevolen om de naam van het geneesmiddel, de dosis en de toedieningsweg te controleren.

Laboratoriumonderzoek

Complete bloedtellingen moeten worden verricht voorafgaand aan het starten van de behandeling. Controle van de complete bloedtelling wordt ook om de twee weken aanbevolen gedurende de eerste 2 cycli (56 dagen), om de twee weken gedurende de 2 cycli volgend na een dosisaanpassing en daarna maandelijks, voordat wordt gestart met daaropvolgende behandelingscycli (zie rubriek 4.4).

Aanpassing van het doseringsschema bij recidief van AML

In geval van recidief van de ziekte, met 5% tot 15% blasten in perifeer bloed of beenmerg, in combinatie met een klinische evaluatie, dient een verlenging van het doseringsschema van 14 tot 21 dagen van herhalingscycli van 28 dagen te worden overwogen. De toedieningsperiode mag niet langer zijn dan 21 dagen tijdens een periode van 28 dagen. De behandeling met Azacitidine Accord moet worden stopgezet als meer dan 15% blasten wordt waargenomen in perifeer bloed of beenmerg, of naar het oordeel van de arts.

Dosisaanpassing in geval van bijwerkingen

Richtlijnen voor een dosisaanpassing in geval van hematologische en niet-hematologische bijwerkingen zijn aanbevolen op basis van klinische en laboratoriumbevindingen (zie tabel 1).

Tabel 1: Dosisaanpassingen in geval van hematologische en niet-hematologische bijwerkingen

Criteria*	Aanbevolen maatregel
Neutropenie graad 4 of neutropenie graad 3 met koorts	<u>Eerste optreden</u> • Behandeling met Azacitidine Accord onderbreken. De behandelingscyclus hervatten met dezelfde dosis wanneer neutrofielen opnieuw graad 2 of lager zijn. • Ondersteunende behandeling zoals granulocyten-koloniestimulerende factor (G-CSF) toepassen, zoals klinisch geïndiceerd (zie rubriek 4.4). <u>Optreden in 2 opeenvolgende cycli</u> • Behandeling met Azacitidine Accord onderbreken. De behandelingscyclus hervatten met een verlaagde dosis van 200 mg wanneer neutrofielen opnieuw graad 2 of lager zijn. • Als een patiënt na de dosisverlaging de toxiciteit blijft hebben, de behandelingsduur verkorten met 7 dagen. • Als de toxiciteit aanhoudt of opnieuw optreedt na een dosisverlaging of verkorten van het schema, de behandeling met Azacitidine Accord stopzetten. • Ondersteunende behandeling zoals G-CSF toepassen, zoals klinisch geïndiceerd (zie rubriek 4.4).
Trombocytopenie graad 4 of trombocytopenie graad 3 met bloeding	<u>Eerste optreden</u> • Behandeling met Azacitidine Accord onderbreken. De behandelingscyclus hervatten met dezelfde dosis wanneer de trombocyten opnieuw graad 2 of lager zijn. <u>Optreden in 2 opeenvolgende cycli</u> • Behandeling met Azacitidine Accord onderbreken. De behandelingscyclus hervatten met een verlaagde dosis van 200 mg wanneer de trombocyten opnieuw graad 2 of lager zijn. • Als een patiënt na de dosisverlaging de toxiciteit blijft hebben, de behandelingsduur verkorten met 7 dagen. • Als de toxiciteit aanhoudt of opnieuw optreedt na een dosisverlaging of verkorten van het schema, de behandeling met Azacitidine Accord stopzetten.

Criteria*	Aanbevolen maatregel
Misselijkheid, braken of diarree graad 3 of hoger	• Behandeling met Azacitidine Accord onderbreken. De behandelingscyclus hervatten met dezelfde dosis wanneer de toxiciteit is hersteld tot graad 1 of lager. • Ondersteunende behandeling zoals een behandeling met een anti-emeticum toepassen en diarree behandelen zodra de symptomen zich voordoen (zie rubriek 4.4). • Als het voorval zich opnieuw voordoet, de behandeling onderbreken tot het hersteld is tot graad 1 of lager en de dosis verlagen naar 200 mg. • Als een patiënt na de dosisverlaging de toxiciteit blijft hebben, de behandelingsduur verkorten met 7 dagen. • Als de toxiciteit aanhoudt of opnieuw optreedt na een dosisverlaging of verkorten van het schema, de behandeling met Azacitidine Accord stopzetten.
Andere niet-hematologische voorvallen graad 3 of hoger	• De behandeling met Azacitidine Accord onderbreken en medische ondersteuning bieden volgens de lokale aanbevelingen. De behandelingscyclus hervatten met dezelfde dosis wanneer de toxiciteit is hersteld tot graad 1 of lager. • Als de toxiciteit zich opnieuw voordoet, de behandeling met Azacitidine Accord onderbreken tot herstel tot graad 1 of lager en de dosis verlagen naar 200 mg. • Als een patiënt na de dosisverlaging de toxiciteit blijft hebben, de behandelingsduur verkorten met 7 dagen. • Als de toxiciteit aanhoudt of opnieuw optreedt na een dosisverlaging of verkorten van het schema, de behandeling met Azacitidine Accord stopzetten.

* Graad 1 is licht, graad 2 is matig, graad 3 is ernstig, graad 4 is levensbedreigend. De graden van toxiciteit zijn in overeenstemming met *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* versie 4.3 (NCI-CTCAE v4.3).

Overgeslagen of uitgestelde doses

Als een dosis Azacitidine Accord is overgeslagen, of niet op het gebruikelijke tijdstip is ingenomen, moet de dosis diezelfde dag zo snel mogelijk worden ingenomen. Daarna moet de volgende, geplande dosis de volgende dag op het gebruikelijke tijdstip worden ingenomen. Er mogen geen twee doses op dezelfde dag worden ingenomen.

Als een dosis wordt overgegeven, mag diezelfde dag niet nog een dosis worden ingenomen. In plaats daarvan moet de volgende dosis de volgende dag op het gebruikelijke tijdstip worden ingenomen.

Speciale populaties

Oudere patiënten

Er worden geen dosisaanpassingen aanbevolen bij patiënten ouder dan 65 jaar (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Azacitidine Accord kan zonder aanpassing van de startdosis worden toegediend aan patiënten met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (totaal bilirubine [BIL] ≤ bovengrens van het normale bereik [ULN] en aspartaataminotransferase (ASAT) > ULN, of BIL 1 tot 1,5 × ULN en elke ASAT-waarde) (zie rubriek 5.2).

Patiënten met een matige (BIL > 1,5 tot 3 × ULN) en ernstige leverfunctiestoornis (BIL > 3 × ULN) moeten vaker worden gecontroleerd op bijwerkingen en de dosis moet op gepaste wijze worden aangepast (zie tabel 1).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Azacitidine Accord bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Azacitidine Accord is bestemd voor oraal gebruik.

Azacitidine Accord kan met of zonder voedsel worden ingenomen. De tabletten moeten elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip in hun geheel worden doorgeslikt met een glas water. Ze mogen niet worden gedeeld, fijngemaakt, opgelost of gekauwd (zie rubriek 6.6).

4.3 Contra-indicaties

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

Borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hematologische toxiciteit

De behandeling met Azacitidine Accord kan gepaard gaan met neutropenie, trombocytopenie en febriele neutropenie (zie rubriek 4.8 voor frequenties). De behandeling met Azacitidine Accord onderbreken, de dosis verlagen of de behandeling stopzetten is mogelijk noodzakelijk om hematologische toxiciteiten onder controle te brengen. Aan patiënten moet worden geadviseerd om febriele episodes onmiddellijk te melden. Aan patiënten met een laag aantal trombocyten moet worden geadviseerd om vroege tekenen of symptomen van een bloeding te melden. Een ondersteunende behandeling zoals antibiotica en/of antipyretica voor de behandeling van een infectie/koorts en G-CSF voor neutropenie moet worden toegepast op basis van de individuele kenmerken van de patiënt, de respons op de behandeling en volgens de huidige klinische richtlijnen (zie rubriek 4.2, tabel 1).

Gastro-intestinale toxiciteit

Gastro-intestinale toxiciteiten waren de meest frequente bijwerkingen bij patiënten die werden behandeld met Azacitidine Accord (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten gedurende de eerste 2 cycli van de behandeling met Azacitidine Accord een profylactische behandeling met een anti-emeticum toegediend krijgen (zie rubriek 4.2). Diarree moet onmiddellijk bij het optreden van symptomen worden behandeld.

De behandeling met Azacitidine Accord onderbreken, de dosis verlagen of de behandeling stopzetten is mogelijk noodzakelijk om gastro-intestinale toxiciteiten onder controle te brengen (zie rubriek 4.2).

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie voor mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en tot 6 maanden na de behandeling. Mannen moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en tot 3 maanden na de behandeling (zie rubriek 4.6).

Lactose-intolerantie

Azacitidine Accord-tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Bij gelijktijdige toediening met andere antineoplastische middelen worden voorzichtigheid en controle aanbevolen aangezien een antagonistisch, additief of synergistisch farmacodynamisch effect niet kan worden uitgesloten. Deze effecten kunnen afhankelijk zijn van de dosis, de volgorde van toediening en het toedieningsschema.

De blootstelling aan Azacitidine Accord werd minimaal beïnvloed bij gelijktijdige toediening met een protonpompremmer (omeprazol). Daarom is een dosisaanpassing niet noodzakelijk wanneer Azacitidine Accord gelijktijdig wordt toegediend met protonpompremmers of andere pH-modificatoren.

Een *in-vitro*-onderzoek van azacitidine met fracties van humane lever duidde erop dat azacitidine niet werd gemetaboliseerd door cytochroom-P450-isovormen (CYP's). Daarom worden interacties met CYP-inductoren of -remmers onwaarschijnlijk geacht (zie rubriek 5.2).

Klinisch relevante remmende of inducerende effecten van azacitidine op het metabolisme van cytochroom-P450-substraten zijn onwaarschijnlijk (zie rubriek 5.2). Er worden geen klinisch relevante geneesmiddeleninteracties verwacht wanneer Azacitidine Accord gelijktijdig wordt toegediend met substraten van P-glycoproteïne (P-gp), borstkankerresistentie-eiwit (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP), organisch-aniontransporteiwitten (OAT) OAT1 en OAT3, organisch-aniontransporterende polypeptiden (OATP) OATP1B1 en OATP1B3, of organisch-kationtransporteiwit (OCT) OCT2.

Azacitidine is geen substraat van P-gp. Daarom wordt niet verwacht dat het een interactie vertoont met P-gp-inductoren of -remmers.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie voor mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en tot 6 maanden na de behandeling. 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 anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.4 en 5.3).

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van Azacitidine Accord bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek bij muizen en ratten is reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Op basis van de resultaten van dieronderzoek en zijn werkingsmechanisme wordt Azacitidine Accord niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap (in het bijzonder niet tijdens het eerste trimester, tenzij dit duidelijk noodzakelijk is) en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen. De voordelen van de behandeling moeten per individueel geval worden afgewogen tegen het mogelijke risico voor de foetus. Als een patiënt of partner zwanger wordt tijdens de behandeling met Azacitidine Accord, moet de patiënt worden geïnformeerd over het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of azacitidine of zijn metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Vanwege de mogelijke ernstige bijwerkingen bij met moedermelk gevoede zuigelingen is het geven van borstvoeding tijdens behandeling met Azacitidine Accord gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van azacitidine op de vruchtbaarheid bij de mens. Bij dieren zijn bijwerkingen bij gebruik van azacitidine gedocumenteerd wat betreft de mannelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3). Patiënten die een kind willen verwekken, moet worden aangeraden

om vóór het begin van de behandeling met Azacitidine Accord vruchtbaarheidsadvies te vragen over het cryoconserveren van eicellen of sperma.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen zijn misselijkheid (64,8%), braken (59,7%), diarree (50,4%), neutropenie (44,5%), vermoeidheid/asthenie (44,1%)⁵, constipatie (38,6%), trombocytopenie (33,5%), abdominale pijn (21,6%)⁴, ademhalingsweginfectie (17%)², artralgie (13,6%), verminderde eetlust (12,7%), febrile neutropenie (11,9%), rugpijn (11,9%), leukopenie (10,6%), pijn in extremiteit (10,6%) en pneumonie (10,2%)¹.

Ernstige bijwerkingen kwamen voor bij 16,1% van de patiënten die werden behandeld met Azacitidine Accord. De meest voorkomende ernstige bijwerkingen zijn febrile neutropenie (6,8%) en pneumonie (5,1%)¹.

Definitief stopzetten van de behandeling met Azacitidine Accord als gevolg van een bijwerking kwam voor bij 6,8% van de patiënten. De meest voorkomende bijwerkingen waardoor de behandeling definitief moest worden stopgezet, zijn misselijkheid (2,1%), diarree (1,7%) en braken (1,3%).

Een onderbreking van de toediening als gevolg van een bijwerking kwam voor bij 36,4% van de patiënten die werden behandeld met Azacitidine Accord. Bijwerkingen waardoor de toediening moest worden onderbroken, omvatten neutropenie (19,9%), trombocytopenie (8,5%), misselijkheid (5,5%), diarree (4,2%), braken (3,8%), pneumonie (3,4%)¹, leukopenie (2,5%), febrile neutropenie (2,1%) en abdominale pijn (2,1%)⁴.

Dosisverlagingen als gevolg van een periode met een bijwerking kwamen voor bij 14% van de patiënten die werden behandeld met Azacitidine Accord.

Bijwerkingen waarvoor een dosisverlaging noodzakelijk was, omvatten neutropenie (5,5%), diarree (3,4%), trombocytopenie (1,7%) en misselijkheid (1,7%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 2 geeft de frequentie categorie weer van bijwerkingen die zijn gemeld in de belangrijkste fase 3-studie met Azacitidine Accord. In totaal werden 236 patiënten behandeld met Azacitidine Accord. De mediane behandelingsduur was 11,6 maanden (bereik: 0,5 tot 74,3 maanden) voor de Azacitidine Accord-groep.

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 vermeld volgens de hoogste frequentie die werd waargenomen.

Tabel 2: Bijwerkingen bij patiënten met AML die een onderhoudstherapie met Azacitidine Accord kregen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie van alle graden ^a
Infecties en parasitaire aandoeningen	<u>Zeer vaak</u> Pneumonie ^{1, 6} , ademhalingsweginfectie ²
	<u>Vaak</u> Griep, urineweginfectie ³ , bronchitis, rhinitis

Systeem/orgaanklasse	Frequentie van alle graden ^a
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<u>Zeer vaak</u> Neutropenie, trombocytopenie ⁶ , febriele neutropenie ⁶ , leukopenie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<u>Zeer vaak</u> Verminderde eetlust
Psychische stoornissen	<u>Vaak</u> Angst
Maagdarmsstelselaandoeningen	<u>Zeer vaak</u> Misselijkheid, braken, diarree, constipatie, abdominale pijn ⁴
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	<u>Zeer vaak</u> Artralgie, rugpijn, pijn in extremiteit
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<u>Zeer vaak</u> Vermoeidheid/asthenie ⁵
Onderzoeken	<u>Vaak</u> Gewicht verlaagd

^a Alle bijwerkingen met een frequentie van ten minste 5,0% van de patiënten in de Azacitidine Accord-groep en een frequentie van ten minste 2,0% hoger dan in de placebogroep.

¹ Gegroepeerde termen omvatten pneumonie, bronchopulmonaire aspergillose, longinfectie, Pneumocystis jiroveci-pneumonie, atypische pneumonie, bacteriële pneumonie en pneumonie door schimmels.

² Gegroepeerde termen omvatten bovenste-luchtweginfectie, ademhalingsweginfectie en luchtweginfectie viraal.

³ Gegroepeerde termen omvatten urineweginfectie, urineweginfectie bacterieel, Escherichia urineweginfectie en cystitis.

⁴ Gegroepeerde termen omvatten abdominale pijn, bovenbuikpijn, abdominaal ongemak en gastro-intestinale pijn.

⁵ Gegroepeerde termen omvatten vermoeidheid en asthenie.

⁶ Bijwerkingen waarvan ten minste één als levensbedreigend werd beschouwd (als de bijwerking leidde tot overlijden, wordt die vermeld met de gevallen van overlijden).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hematologische toxiciteit

Ontstaan of verergering van neutropenie (41,1%), trombocytopenie (22,5%) of febriele neutropenie (11,4%) graad 3 of hoger waren vaak gemelde bijwerkingen bij patiënten die werden behandeld met Azacitidine Accord. Het eerste optreden van neutropenie, trombocytopenie of febriele neutropenie graad 3 of 4 deed zich voor binnen de eerste 2 cycli bij respectievelijk 19,9%, 10,6% en 1,7% van de patiënten die werden behandeld met Azacitidine Accord. Zie rubriek 4.2 voor advies voor controle en behandeling.

Gastro-intestinale toxiciteit

Gastro-intestinale toxiciteiten waren de meest frequente bijwerkingen bij patiënten die werden behandeld met Azacitidine Accord. Misselijkheid (64,8%), braken (59,7%) en diarree (50,4%) werden gemeld bij patiënten die werden behandeld met Azacitidine Accord. Diarree graad 3 of hoger kwam voor bij 5,1% van de patiënten en braken en misselijkheid graad 3 of hoger kwamen voor bij respectievelijk 3,0% en 2,5% van de patiënten die werden behandeld met Azacitidine Accord. Het eerste optreden van misselijkheid, braken of diarree graad 3 of 4 deed zich voor binnen de eerste 2 cycli bij respectievelijk 1,7%, 3,0% en 1,3% van de patiënten die werden behandeld met Azacitidine Accord. Zie rubriek 4.2 voor advies voor controle en behandeling.

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

In geval van overdosering moet de patiënt met behulp van geschikte bloedtellingen worden gecontroleerd en moet, indien nodig, ondersteunende behandeling worden gegeven volgens de lokale aanbevelingen. Er is geen specifiek antidotum bekend voor overdosering met Azacitidine Accord.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, antimetaboliëten, pyrimidineanalogen, ATC-code: L01BC07

Werkingsmechanisme

Azacitidine is een DNA-methyltransferaseremmer en epigenetische modifier. Na opname in de cellen en enzymatische biotransformatie tot nucleotidetrifosfaten wordt azacitidine geïncorporeerd in DNA en RNA. Incorporatie van azacitidine in het DNA van AML-cellen wijzigde de epigenetische routes via de remming van DNA-methyltransferasen en reductie van DNA-methylering. Dit leidde tot wijziging van genexpressie, waaronder herexpressie van genen die de tumoronderdrukking, immuunroutes, celcyclus en celdifferentiatie reguleren. Incorporatie van azacitidine in het RNA van AML-cellen leidde tot een remmend effect op RNA-methyltransferase, een reductie van RNA-methylering, een vermindering van RNA-stabiliteit en een afname van eiwitsynthese.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van Azacitidine Accord zijn bestudeerd in multicenter-, placebogecontroleerde fase 3-studie QUAZAR AML-001 (CC-486-AML-001) met een dubbelblinde, gerandomiseerde opzet met parallelle groepen waarin een onderhoudstherapie met Azacitidine Accord ten opzichte van placebo werd geëvalueerd bij AML-patiënten. Patiënten werden opgenomen met *de novo* AML, AML secundair aan een voorafgaande diagnose van myelodysplastische syndromen (MDS) of chronische myelomonocytair leukemie (CMML). De patiënten waren ≥ 55 jaar oud en hadden een eerste complete remissie (CR) of complete remissie met onvolledig herstel van de bloedtelling (CRi) bereikt binnen 4 maanden (± 7 dagen) na een intensieve inductiechemotherapie met of zonder consolidatiebehandeling. Patiënten kwamen niet in aanmerking voor HSCT op het moment van randomisatie, onder wie patiënten die geen transplantatiedonor hadden of die ervoor kozen om geen HSCT te ondergaan.

In beide behandelingsgroepen kregen de patiënten de optimale ondersteunende behandeling die de onderzoeker noodzakelijk achtte. De optimale ondersteunende behandeling omvatte, maar was niet beperkt tot, behandeling met transfusies met rode bloedcellen (RBC), transfusies met trombocyten, gebruik van een erytropoësestimulerend middel, antibioticum, antivirale therapie en/of antischimmeltherapie, G-CSF, therapie met een anti-emeticum en nutritionele ondersteuning.

Patiënten die een CR/CRi bereikten na voltooiing van een intensieve inductietherapie met of zonder consolidatiebehandeling, kregen 300 mg Azacitidine Accord ($n = 236$) of placebo ($n = 233$) eenmaal daags toegediend op dag 1 tot en met 14 van elke cyclus van 28 dagen. In geval van recidief van de ziekte (5% tot 15% blasten in perifeer bloed of beenmerg) werd, naar medisch oordeel, het doseringsschema verlengd tot 21 dagen van herhaalde behandelingscycli van 28 dagen. De behandeling werd voortgezet tot ziekteprogressie (meer dan 15% blasten waargenomen in perifeer bloed of beenmerg) of tot het optreden van een onaanvaardbare toxiciteit.

In totaal werden 472 patiënten in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar de behandelingsgroep met Azacitidine Accord en die met placebo. De demografische gegevens en ziektekenmerken in de uitgangssituatie voor de patiëntenpopulatie met AML waren gelijkmatig verdeeld tussen de behandelingsgroepen, zoals vermeld in tabel 3. De mediane behandelingsduur was 11,6 maanden (bereik: 0,5 tot 74,3 maanden) voor de Azacitidine Accord-groep *versus* 5,7 maanden (bereik: 0,7 tot 68,5 maanden) voor de placebogroep. Vanwege recidief van AML werd bij in totaal 51 patiënten

(21%) die Azacitidine Accord kregen en bij 40 patiënten (17%) die placebo kregen, het doseringsschema verlengd tot 300 mg per dag gedurende 21 dagen.

Van de 469 patiënten in de fase 3-studie die een behandeling kregen, was 61% (285/469) 65 jaar of ouder en was 11% (51/469) 75 jaar of ouder. Er werden geen algemene verschillen in de veiligheid of werkzaamheid van Azacitidine Accord waargenomen tussen deze patiënten en jongere patiënten.

Tabel 3: Demografische gegevens en ziektegerelateerde kenmerken in de uitgangssituatie in studie CC-486-AML-001

Parameter	Azacitidine Accord (n = 238)	Placebo (n = 234)
Leeftijd (jaar)		
Mediaan (min., max.)	68,0 (55; 86)	68,0 (55; 82)
Leeftijdscategorie, n (%)		
< 65 jaar	66 (27,7)	68 (29,1)
≥ 65 jaar tot < 75 jaar	144 (60,5)	142 (60,7)
≥ 75 jaar	28 (11,8)	24 (10,3)
Geslacht, n (%)		
Man	118 (49,6)	127 (54,3)
Vrouw	120 (50,4)	107 (45,7)
Ras, n (%)		
Blank	216 (90,8)	197 (84,2)
Zwart of Afro-Amerikaans	2 (0,8)	6 (2,6)
Aziatisch	6 (2,5)	20 (8,5)
Overig	12 (5,0)	11 (4,7)
Niet verzameld of gemeld	2 (0,8)	0 (0)
ECOG-prestatiestatus, n (%)		
0	116 (48,7)	111 (47,4)
1	101 (42,4)	106 (45,3)
2	21 (8,8)	15 (6,4)
3	0 (0)	2 (0,9)
Cytogenetische risicostatus bij de diagnose, n (%)		
Intermediair risico ¹	203 (85,3)	203 (86,6)
Ongunstig risico ²	35 (14,7)	31 (13,2)
Initiële classificatie van AML, n (%)		
AML met recidiverende genetische afwijkingen	39 (16,4)	46 (19,7)
AML met myelodysplasiegerelateerde veranderingen	49 (20,6)	42 (17,9)
Behandelingsgerelateerde myeloïde neoplasmata	2 (0,8)	0 (0)
AML niet verder gespecificeerd	148 (62,2)	145 (62,0)
Ontbreekt	0 (0)	1 (0,4)

Parameter	Azacitidine Accord (n = 238)	Placebo (n = 234)
Type AML, n (%)		
Primair (de novo)	213 (89,5)	216 (92,3)
Secundair	25 (10,5)	18 (7,7)
MRD-status bij de randomisatie³, n (%)		
Negatief	133 (55,9)	111 (47,4)
Positief	103 (43,3)	116 (49,6)
Ontbreekt	2 (0,8)	7 (3,0)

AML = acute myeloïde leukemie; MDS = myelodysplastisch syndroom; CMML = chronische myelomonocyttaire leukemie; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; CR = morfologische complete remissie; CRi = morfologische CR met onvolledig herstel van de bloedtelling.

¹ Intermediair risico werd gedefinieerd als normale cytogenetica +8, t(9;11) of overig niet gedefinieerd.

² Ongunstig risico werd gedefinieerd als complex (≥ 3 afwijkingen): -5; 5q-; -7; 7q-; 11q23 - niet t(9;11); inv(3); t(3;3); t(6;9) of t(9;22). Bron voor intermediair en ongunstig risico: National comprehensive cancer network clinical practice guidelines in oncology for AML.

³ De MRD-status in beenmerg werd gemeten tijdens de screeningperiode met behulp van een flowcytometrische analyse met een gevoeligheidsniveau van 0,1%.

De meeste patiënten in zowel de behandelingsgroep met Azacitidine Accord (78%) als die met placebo (82%) kregen na inductietherapie een consolidatiebehandeling; in elke behandelingsgroep kreeg meer dan 90% van die patiënten na de inductietherapie 1 of 2 cycli van de consolidatiebehandeling (tabel 4).

Tabel 4: Consolidatiebehandeling in studie CC-486-AML-001

Parameter	Azacitidine Accord (n = 238)	Placebo (n = 234)
Kreeg na inductie een consolidatiebehandeling		
Ja, n (%)	186 (78,2)	192 (82,1)
1 cyclus, n (%)	110 (46,2)	102 (43,6)
2 cycli, n (%)	70 (29,4)	77 (32,9)
3 cycli, n (%)	6 (2,5)	13 (5,6)
Nee, n (%)	52 (21,8)	42 (17,9)
CR/CRi-status bij de randomisatie		
CR, n (%)	183 (76,9)	177 (75,6)
CRi, n (%)	50 (21,0)	44 (18,8)
Niet in CR/CRi ^a , n (%)	5 (2,1)	11 (4,7)
Ontbreekt, n (%)	0 (0)	2 (0,9)

CR = complete remissie; CRi = morfologische CR met onvolledig herstel van de bloedtelling.

^a Deze patiënten hadden in de uitgangssituatie beenmerg met minder dan 5% blasten en zowel ANC < 1 x 10⁹ als trombocyten < 100 x 10⁹.

De werkzaamheid van Azacitidine Accord bij volwassen patiënten met AML werd vastgesteld op basis van totale overleving (*overall survival*, OS) en recidiefvrije overleving (*relapse-free survival*, RFS).

De werkzaamheidsresultaten worden samengevat in tabel 5.

Tabel 5: Werkzaamheidsresultaten van CC-486-AML-001 (ITT-populatie)

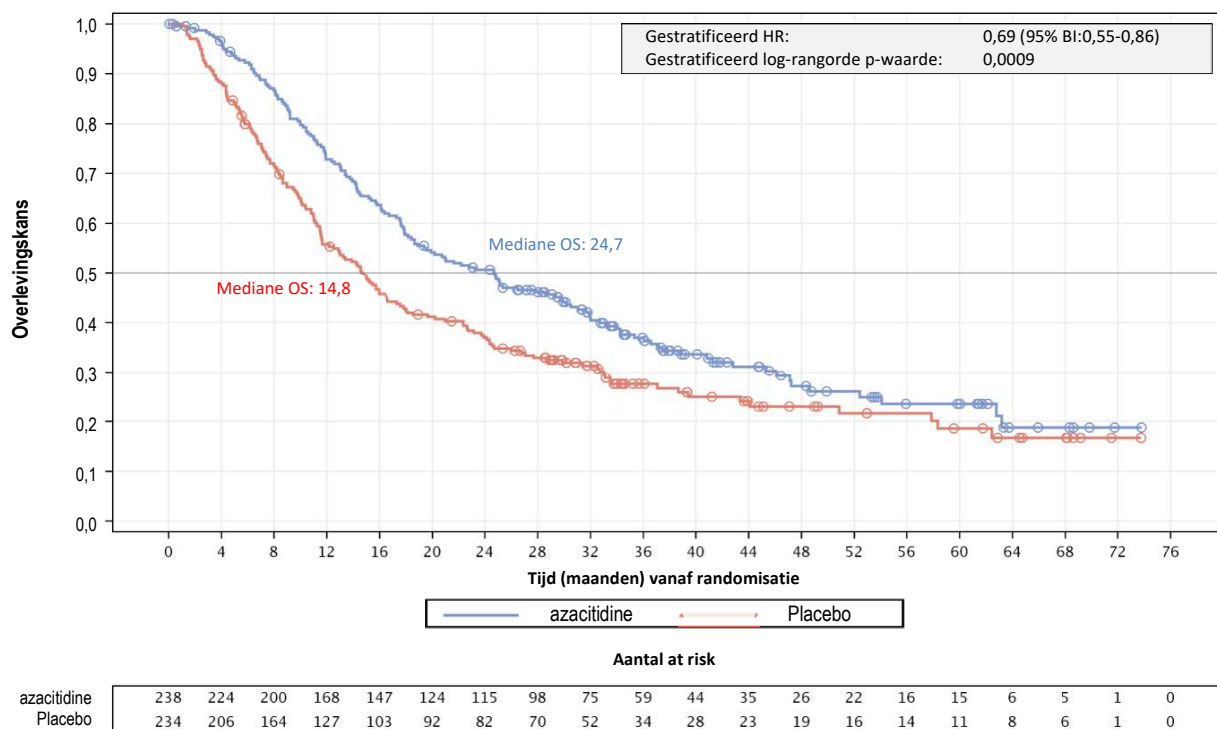
Eindpunten	Azacitidine Accord (n = 238)	Placebo (n = 234)
Totale overleving		
OS-voorvallen, n (%)	158 (66,4)	171 (73,1)
Mediane OS, maanden (95%-BI)	24,7 (18,7; 30,5)	14,8 (11,7; 17,6)
Hazardratio (95%-BI) p-waarde	0,69 (0,55; 0,86) 0,0009	
Recidiefvrije overleving		
Voorvallen, n (%)	164 (68,9)	181 (77,4)
Mediane RFS, maanden (95%-BI)	10,2 (7,9; 12,9)	4,8 (4,6; 6,4)
Hazardratio (95%-BI) p-waarde	0,65 (0,52; 0,81) 0,0001	
Tijd tot recidief		
Recidief, n (%)	154 (64,7)	179 (76,5)
Mediane tijd tot recidief, maanden (95%-BI)	10,2 (8,3; 13,4)	4,9 (4,6; 6,4)
Tijd tot stopzetting van behandeling		
Behandeling stopgezet, n (%)	193 (81,1)	208 (88,9)
Mediane tijd tot stopzetting van behandeling, maanden (95%-BI)	11,4 (9,8; 13,6)	6,1 (5,1; 7,4)
Behandeling stopgezet – recidief van ziekte, n (%)	143 (60,1)	180 (76,9)

BI = betrouwbaarheidsinterval.

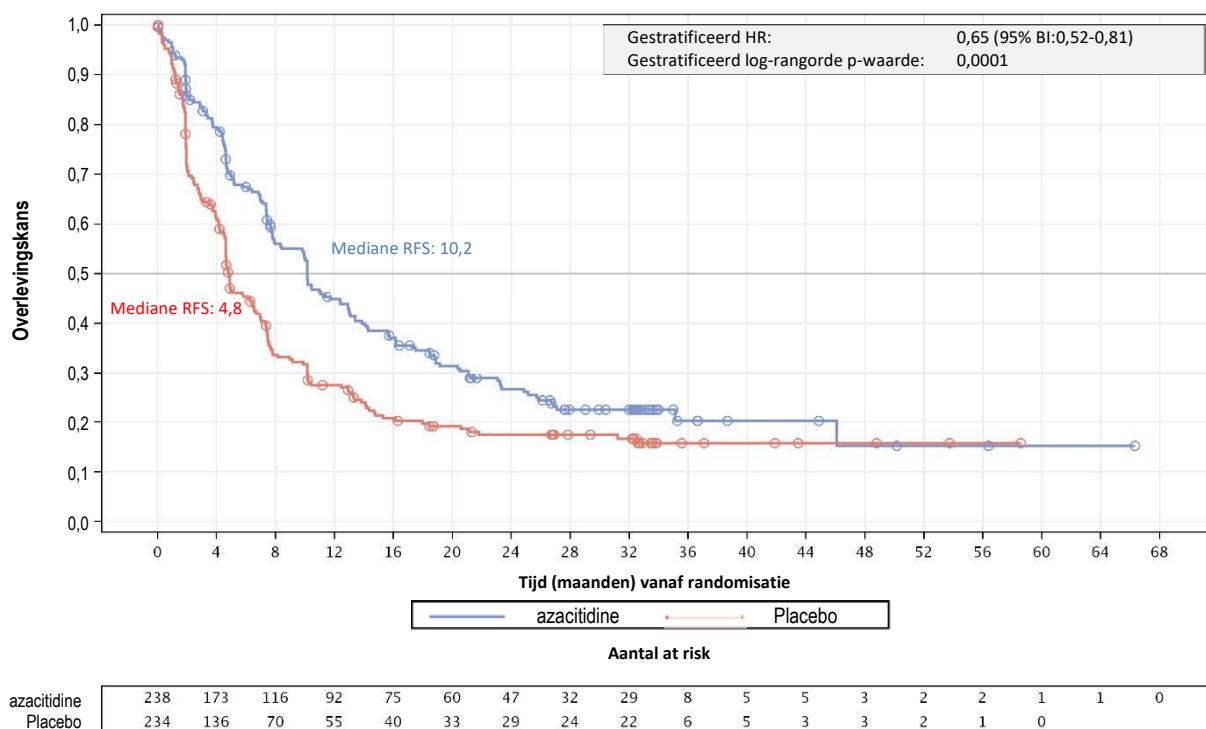
Vooraf gespecificeerde subgroepanalyses van OS en RFS duiden op een consistent behandelingseffect voor Azacitidine Accord in alle demografische en ziektegerelateerde subgroepen, waaronder cytogenetisch risico in de uitgangssituatie, het aantal vooraf ontvangen consolidatiecycli en CR/CRi-status.

De Kaplan-Meier-curves geven de resultaten voor OS (zie figuur 1) en RFS (zie figuur 2) weer.

Figuur 1: Kaplan-Meier-curve voor totale overleving: Azacitidine Accord versus placebo (ITT-populatie)



Figuur 2: Kaplan-Meier-curve voor recidiefvrije overleving: Azacitidine Accord versus placebo (ITT-populatie)



Bij patiënten bij wie als gevolg van recidief van de ziekte het doseringsschema werd verlengd tot 300 mg gedurende 21 dagen, waren de mediane OS (22,8 maanden voor Azacitidine Accord en 14,6 maanden voor placebo) en mediane RFS (7,4 maanden voor Azacitidine Accord en 4,6 maanden voor placebo) vergelijkbaar met de algemene studieresultaten.

Azacitidine Accord vertoonde een gunstig behandelingseffect voor OS vergeleken met placebo bij patiënten die zowel positief als negatief waren voor minimale restziekte (*minimal residual disease*,

MRD). Het behandelingseffect voor OS was duidelijker bij MRD-positieve patiënten (HR = 0,69; 95%-BI: 0,51; 0,93) dan bij MRD-negatieve patiënten (HR = 0,81; 95%-BI: 0,59; 1,12).

Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (Health-related quality of life, HRQoL)

De HRQoL werd beoordeeld met behulp van de *Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale* (FACIT-vermoeidheidsschaal), de *Five dimensions three levels* (EQ-5D-3L) *health utility index* en de visueel analoge schaal (VAS). In de uitgangssituatie hadden patiënten een geringe mate van vermoeidheid en een goed niveau voor HRQoL die in het algemeen vergelijkbaar waren met die van de algemene populatie met een vergelijkbare leeftijd. Dit niveau van HRQoL bleef met Azacitidine Accord in de loop van de tijd gehandhaafd, vergeleken met de uitgangssituatie en ook vergeleken met placebo. Zowel de tijd tot definitieve verslechtering als het aantal patiënten met klinisch betekenisvolle verslechtering bleken vergelijkbaar te zijn voor wie Azacitidine Accord en placebo kreeg. In het algemeen duiden de bevindingen erop dat de HRQoL vergelijkbaar was voor de behandelingsgroep met Azacitidine Accord en die met placebo, zonder klinisch betekenisvolle verslechtering in de loop van de tijd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De blootstelling was in het algemeen lineair met dosisproportionele toenames van de systemische blootstelling; er werd een grote variabiliteit tussen patiënten waargenomen. De geometrisch gemiddelde (variatiecoëfficiënt [%CV]) $C_{\max}$ - en AUC-waarden na orale toediening van een enkele dosis van 300 mg waren respectievelijk 145,1 ng/ml (63,7) en 241,6 ng.uur/ml (64,5). Meervoudige dosering bij het aanbevolen doseringsschema leidde niet tot accumulatie van het geneesmiddel. Azacitidine werd snel geabsorbeerd, met een mediane $T_{\max}$ van 1 uur na de dosis. De gemiddelde orale biologische beschikbaarheid in verhouding tot de subcutane (s.c.) toediening was ongeveer 11%.

Effect van voedsel

De invloed van voedsel op de blootstelling aan Azacitidine Accord was minimaal. Daarom kan Azacitidine Accord met of zonder voedsel worden toegediend.

Distributie

Na orale toediening was het geometrisch gemiddelde, schijnbare distributievolume 12,6 l/kg voor een persoon die 70 kg weegt. De binding van azacitidine aan plasma-eiwit bedroeg 6 tot 12%.

Biotransformatie

Op basis van *in vitro* gegevens lijkt het metabolisme van azacitidine niet te worden gemedieerd door cytochroom-P450-iso-enzymen (CYP's). Azacitidine ondergaat spontane hydrolyse en deaminatie gemedieerd door cytidinedeaminase.

Eliminatie

De geometrisch gemiddelde, schijnbare klaring was 1,242 l/uur en de geometrisch gemiddelde halfwaardetijd ongeveer 0,5 uur. Na intraveneuze toediening van ^{14}C -azacitidine aan 5 kankerpatiënten bedroeg de cumulatieve uitscheiding via de urine 85% van de radioactieve dosis. Van de toegediende radioactiviteit werd < 1% uitgescheiden in de feces over een periode van 3 dagen. De gemiddelde uitscheiding van radioactiviteit in de urine na subcutane toediening van ^{14}C -azacitidine was 50%. De hoeveelheid ongewijzigd azacitidine die in de urine werd teruggevonden in verhouding tot de dosis was < 2% na ofwel subcutane (s.c.) ofwel orale toediening. De uitscheiding in de feces werd niet gemeten na orale toediening.

Farmacodynamische effecten

Het epigenetische regulerende effect van azacitidine op de algemene afname van DNA-methylering in het bloed bleef gehandhaafd met langdurige blootstelling aan dagelijkse toediening van 300 mg gedurende 14 of 21 dagen van een cyclus van 28 dagen bij myeloïde kankers, waaronder AML-patiënten in een fase 1/2-studie. Er werd een positieve correlatie waargenomen tussen de plasmablootstelling van azacitidine en het farmacodynamische effect van afname van de algemene DNA-methylering in bloed.

Speciale populaties

Ouderen

In een farmacokinetische populatieanalyse van 286 AML-patiënten had de leeftijd (46 tot 93 jaar) geen klinisch betekenisvolle effecten op de farmacokinetiek van Azacitidine Accord. Daarom is een dosisaanpassing van Azacitidine Accord niet noodzakelijk, ongeacht de leeftijd van de patiënt.

Leverfunctiestoornis

Er is geen formeel onderzoek uitgevoerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Het is onwaarschijnlijk dat een leverfunctiestoornis een klinisch relevante invloed heeft op de farmacokinetiek, omdat azacitidine spontane hydrolyse en deaminatie gemedieerd door cytidinedeaminase ondergaat. In een farmacokinetische populatieanalyse is vastgesteld dat ASAT (8 tot 155 E/l), ALAT (5 tot 185 E/l) en een lichte leverfunctiestoornis ($BIL \leq ULN$ en $ASAT > ULN$, of BIL 1 tot $1,5 \times ULN$ en elke ASAT-waarde) geen klinisch betekenisvolle effecten hadden op de farmacokinetiek van azacitidine. De effecten van een matige tot ernstige leverfunctiestoornis ($BIL > 1,5 \times ULN$ en elke ASAT-waarde) op de farmacokinetiek van azacitidine zijn niet bekend.

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met kanker werd de farmacokinetiek van azacitidine vergeleken bij 6 patiënten met een normale nierfunctie ($CrCl > 80$ ml/min) en 6 patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis ($CrCl < 30$ ml/min) na dagelijkse subcutane toediening (dag 1 tot en met 5) van $75 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$. Bij een ernstige nierfunctiestoornis nam de blootstelling aan azacitidine toe met ongeveer 70% na een enkele subcutane toediening en met 41% na meervoudige subcutane toedieningen. Deze toename in blootstelling was niet gecorreleerd aan een toename van bijwerkingen.

In een farmacokinetische populatieanalyse na een dosis Azacitidine Accord van 300 mg werd vastgesteld dat bij patiënten met een lichte ($CrCl: \geq 60$ tot < 90 ml/min), matige ($CrCl: \geq 30$ tot < 60 ml/min) en ernstige ($CrCl: < 30$ ml/min) nierfunctiestoornis de AUC van azacitidine in het plasma toenam met respectievelijk 19%, 25% en 38%. Het effect van een ernstige nierfunctiestoornis op Azacitidine Accord was vergelijkbaar met de hierboven vermelde klinische studie naar nierfunctiestoornis met injecteerbaar azacitidine (toename van AUC met ~40%). De blootstelling aan azacitidine (AUC) is ongeveer 75% lager na orale toediening ten opzichte van de blootstelling die wordt bereikt na s.c. toediening; daarom wordt een toename van de blootstelling met ongeveer 40% na orale toediening nog steeds als veilig en verdraagbaar beschouwd. Bijgevolg wordt er geen dosisaanpassing van Azacitidine Accord aanbevolen bij patiënten met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis.

Ras/etnische afkomst

De effecten van ras/etnische afkomst op de farmacokinetiek van Azacitidine Accord zijn niet bekend.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In een 14 dagen durende orale toxiciteitsstudie bij honden kwam mortaliteit voor bij doses van 8 en $16 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$. De maximaal getolereerde dosis (*maximum tolerated dose*, MTD) was $4 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$. Bij 1 of alle doses werden met beenmerghypoplasie gecorreleerde pancytopenie, lymfoïde depletie, dilatatie van klier/lumen en enkelvoudige celnecrose in slijmvliesscrypten van de dunne en dikke darm en/of centrilobulaire hepatocellulaire vacuolisatie waargenomen. Bij de MTD waren deze bevindingen na 3 weken gedeeltelijk of volledig verdwenen. Na parenterale toedieningen van azacitidine met een vergelijkbaar dosisbereik werden bij knaagdieren, honden en apen mortaliteit en vergelijkbare toxiciteiten van doelorganen waargenomen. Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering met azacitidine.

Azacitidine induceert *in vitro* zowel genmutaties als chromosomale afwijkingen in bacteriële en zoogdiercelssystemen. De potentiële carcinogeniteit van azacitidine werd onderzocht bij muizen en ratten. 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 lymforeticulaire systeem, de longen, de borstklier en de huid werd gezien bij muizen die gedurende 50 weken via intraperitoneale toediening met azacitidine werden behandeld. In een tumorigeniteitsonderzoek bij ratten werd een 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 vóór 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 (micromelie, 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 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Mannitol

Gesilicificeerde microkristallijne cellulose

Croscarmellosematrium

Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Voor 200 mg:

Hypromellose (E464)

Lactosemonohydraat

Polyethyleenglycol (E1521)

Triacetine (E1518)

Titaandioxide (E171)

Rood ijzeroxide (E172)

Voor 300 mg:

Hypromellose (E464)

Lactosemonohydraat

Polyethyleenglycol (E1521)

Triacetine (E1518)

Titaandioxide (E171)

Rood ijzeroxide (E172)

Geel ijzeroxide (E172)

Zwart ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Azacitidine Accord 200 mg, 300 mg filmomhulde tabletten

De filmomhulde tabletten zijn beschikbaar in een doos met 7 en 14 filmomhulde tabletten in alu-alu blisterverpakkingen of alu/PVC/PCTFE blisterverpakking met doordrukbaar aluminiumfolie en in een doos met 7 × 1 en 14 × 1 filmomhulde tabletten in kruislings geperforeerde blisterverpakking voor eenmalig gebruik.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Azacitidine Accord is een cytotoxisch geneesmiddel. Als poeder van de filmomhulde tabletten in contact komt met de huid, moet de huid onmiddellijk grondig met water en zeep worden gewassen. Als het poeder in contact komt met de slijmvliezen, moet het gebied grondig met water worden gespoeld.

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

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n
Edifici Est, 6^a Planta
08039 Barcelona
Spanje

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

Azacitidine Accord 200 mg filmomhulde tabletten

alu-alu blisterstrips

EU/1/19/1413/003 7 tabletten
EU/1/19/1413/004 14 tabletten
EU/1/19/1413/005 7 × 1 tabletten (blisterverpakking voor eenmalig gebruik)
EU/1/19/1413/006 14 × 1 tabletten (blisterverpakking voor eenmalig gebruik)

alu/PVC/PCTFE blisterstrips

EU/1/19/1413/007 7 tabletten
EU/1/19/1413/008 14 tabletten
EU/1/19/1413/009 7 × 1 tabletten (blisterverpakking voor eenmalig gebruik)
EU/1/19/1413/010 14 × 1 tabletten (blisterverpakking voor eenmalig gebruik)

Azacitidine Accord 300 mg filmomhulde tabletten

alu-alu blisterstrips

EU/1/19/1413/011 7 tabletten
EU/1/19/1413/012 14 tabletten
EU/1/19/1413/013 7 × 1 tabletten (blisterverpakking voor eenmalig gebruik)
EU/1/19/1413/014 14 × 1 tabletten (blisterverpakking voor eenmalig gebruik)

alu/PVC/PCTFE blisterstrips

EU/1/19/1413/015 7 tabletten
EU/1/19/1413/016 14 tabletten
EU/1/19/1413/017 7 × 1 tabletten (blisterverpakking voor eenmalig gebruik)
EU/1/19/1413/018 14 × 1 tabletten (blisterverpakking voor eenmalig gebruik)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 september 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://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

Accord Healthcare Polska Sp.z.o.o.
ul. Lutomska 50,
95-200, Pabianice,
Polen

Laboratori Fundació Dau (alleen voor Azacitidine Accord 25 mg/ml poeder voor suspensie voor injectie)
C/ C, 12-14 Pol. Ind.
Zona Franca, Barcelona, 08040,
Spanje

Accord Healthcare B.V., (alleen voor Azacitidine Accord 200 mg, 300 mg filmomhulde tabletten)
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nederland

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009,
Griekenland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

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 voor dit geneesmiddel 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. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Azacitidine Accord 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.

Elke injectieflacon bevat 150 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.

100 mg

150 mg

1 injectieflacon

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 DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Cytotoxisch

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona, Spanje

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

EU/1/19/1413/001
EU/1/19/1413/002

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)

Azacitidine Accord 25 mg/ml poeder voor suspensie voor injectie

azacitidine

Subcutaan gebruik (s.c.)

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

100 mg

150 mg

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Azacitidine Accord 200 mg filmomhulde tabletten
azacitidine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 200 mg azacitidine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet
7 tabletten
14 tabletten
7 × 1 tablet
14 × 1 tablet

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

De tabletten niet breken, fijnmaken, oplossen of kauwen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Cytotoxisch.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring**10. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte geneesmiddelen of daarvan afgeleide afvalstoffen (indien van toepassing)**

Te vernietigen overeenkomstig lokale voorschriften.

11. Naam en adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n
Edifici Est, 6ª Planta
08039 Barcelona
Spanje

12. Nummer(s) van de vergunning voor het in de handel brengen

alu-alu blisterstrips

EU/1/19/1413/003
EU/1/19/1413/004
EU/1/19/1413/005
EU/1/19/1413/006

alu/PVC/PCTFE blisterstrips

EU/1/19/1413/007
EU/1/19/1413/008
EU/1/19/1413/009
EU/1/19/1413/010

13. Partijnummer

Lot

14. Algemene indeling voor de aflevering**15. Instructies voor gebruik****16. Informatie in Braille**

Azacitidine Accord 200 mg

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 BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN OF GEPERFOREERDE BLISTER VERPAKKING VOOR EENMALIG GEBRUIK

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Azacitidine Accord 200 mg tabletten
azacitidine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Oraal gebruik.

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Azacitidine Accord 300 mg filmomhulde tabletten
azacitidine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 300 mg azacitidine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet
7 tabletten
14 tabletten
7 × 1 tablet
14 × 1 tablet

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

De tabletten niet delen, fijnmaken, oplossen of kauwen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Cytotoxisch.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

Te vernietigen overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n
Edifici Est, 6ª Planta
08039 Barcelona
Spanje

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

alu-alu blisterstrips

EU/1/19/1413/011
EU/1/19/1413/012
EU/1/19/1413/013
EU/1/19/1413/014

alu/PVC/PCTFE blisterstrips

EU/1/19/1413/015
EU/1/19/1413/016
EU/1/19/1413/017
EU/1/19/1413/018

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Azacitidine Accord 300 mg

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 BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN OF GEPERFOREERDE BLISTERVERPAKKINGEN VOOR EENMALIG GEBRUIK

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Azacitidine Accord 300 mg tabletten
azacitidine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Oraal gebruik.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Azacitidine Accord 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 Azacitidine Accord 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 Azacitidine Accord en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Azacitidine Accord?

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

Waarvoor wordt Azacitidine Accord gebruikt?

Azacitidine Accord 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 Azacitidine Accord?

Azacitidine Accord 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 Azacitidine Accord 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.

Azacididine Accord kan een ernstige afweerreactie van uw lichaam veroorzaken die “differentiatiesyndroom” heet (zie rubriek 4).

Bloedonderzoeken

Er wordt bloedonderzoek bij u gedaan voor het begin van de behandeling met Azacididine Accord 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 Azacididine Accord bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar wordt afgeraden.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

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

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Zwangerschap

U mag Azacididine Accord niet tijdens de zwangerschap gebruiken omdat dit schadelijk kan zijn voor de baby. Als u een vrouw bent en zwanger kunt worden, moet u een goed werkend middel gebruiken dat ervoor zorgt dat u niet zwanger wordt (anticonceptiemethode) tijdens de behandeling met Azacididine Accord en tot 6 maanden nadat u bent gestopt met de behandeling met Azacididine Accord.

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 Azacididine Accord gebruikt. Het is niet bekend of dit middel in de moedermelk terechtkomt.

Vruchtbaarheid

Mannen mogen geen kind verwekken terwijl zij met Azacididine Accord worden behandeld. Mannen moeten een goed werkend middel gebruiken dat ervoor zorgt dat hun partner niet zwanger wordt (anticonceptiemethode) tijdens de behandeling met Azacididine Accord en tot 3 maanden nadat ze zijn gestopt met de behandeling met Azacididine Accord.

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 de start van elke behandelingscyclus nog een ander geneesmiddel geven voordat Azacitidine Accord 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.
- Azacitidine Accord 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, opgezetten buik en snel bloeditstoringen krijgen.** Dit kunnen klachten zijn van leverfalen en dit kan levensbedreigend zijn.
- **Zwelling van de benen en voeten, rugpijn, minder plassen, meer dorst hebben, snelle pols, duizeligheid en misselijkheid, braken of verminderde eetlust en gevoelens van verwardheid, rusteloosheid of vermoeidheid.** Dit kunnen klachten 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 klachten zijn die op een laag aantal bloedplaatjes in uw bloed wijzen.
- **Problemen met ademen, zwelling van de lippen, jeuk of huiduitslag.** Dit kan worden veroorzaakt door een allergische reactie (overgevoelighedsreactie).

Overige bijwerkingen omvatten:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor 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 plekken 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 (komen voor bij minder dan 1 op de 10 personen)

- Bloeding in uw hoofd.
- Een infectie van het bloed die door bacteriën wordt veroorzaakt (bloedvergiftiging). 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 tandvlees, 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 (blauwe plek (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 (blauwe plek (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 tandvlees 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 (komen voor bij minder dan 1 op de 100 personen)

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

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 personen)

- Droge hoest.
- Pijnloze verdikking in de vingertoppen (clubbing).
- Tumorlyssyndroom – problemen met de stofwisseling, die zich tijdens een kankerbehandeling kunnen voordoen en soms zelfs zonder behandeling. Deze problemen worden veroorzaakt door het product van afstervende kankercellen en kunnen de volgende omvatten: veranderingen in de bloedwaarden: 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).
- Een ernstige afweerreactie van uw lichaam (differentiatiesyndroom) die koorts, hoest, moeilijk ademen, huiduitslag, minder plassen, lage bloeddruk (hypotensie), zwelling van de armen of benen en snelle gewichtstoename kan veroorzaken.

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 bijsluiter 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 Azacitidine Accord. Zij zijn ook verantwoordelijk voor het op de juiste wijze bereiden en vernietigen van ongebruikt Azacitidine Accord.

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

Bij onmiddellijk gebruik

Nadat de suspensie is bereid dient deze binnen 60 minuten te worden toegediend.

Bij later gebruik

Wanneer de Azacitidine Accord-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 Azacitidine Accord-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 of 150 mg azacitidine. Na reconstitutie met 4 ml of 6 ml water voor injecties bevat de gereconstitueerde suspensie 25 mg/ml azacitidine.
- De andere stof in dit middel is mannitol (E421).

Hoe ziet Azacitidine Accord eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Azacitidine Accord is een wit poeder voor suspensie voor injectie en wordt in een glazen injectieflacon met 100 mg of 150 mg azacitidine geleverd.

Verpakkingsgrootten

1 injectieflacon met 100 mg azacitidine

1 injectieflacon met 150 mg azacitidine

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center,

Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona, Spanje

Fabrikant

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.

ul. Lutomierska 50,

95-200 Pabianice

Polen

Of

Laboratori Fundació Dau

C/ C, 12-14 Pol. Ind.

Zona Franca, Barcelona, 08040,

Spanje

Of

Accord Healthcare Single Member S.A.

64th Km National Road Athene,

Lamia, Schimatari, 32009,

Griekenland

Voor alle informatie over dit geneesmiddel kunt u contact opnemen met de lokale vertegenwoordiger van de vergunninghouder:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL /
NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica Pharmaceutical S.A.
Tel: +30 210 7488 821

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://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

Azacitidine Accord 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

Azacitidine Accord 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; 5ml-injectiespuit(en) met naald(en).
2. Het toepasselijke volume water voor injecties moet in de injectiespuit worden opgetrokken en eventueel aanwezige lucht moet uit de injectiespuit worden verwijderd.

Injectieflacon met	Volume water voor injecties	Uiteindelijke concentratie
100 mg	4 ml	25 mg/ml
150 mg	6 ml	25 mg/ml

3. De naald van de injectiespuit die de 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 of 150 mg/6 ml). Het gereconstitueerde product is een homogene, troebele suspensie, vrij van agglomeraten. Het product moet worden weggegooid als het grote deeltjes of agglomeraten bevat. De suspensie na reconstitutie niet filtreren omdat hierdoor het werkzame bestanddeel kan worden afgevoerd. 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 Azacitidine Accord-suspensie kan onmiddellijk voorafgaand aan het gebruik worden bereid en de gereconstitueerde suspensie moet binnen 60 minuten worden toegediend. Als er meer dan 60 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</u> <u>gebaseerd op een</u> <u>lichaamsoppervlak</u> <u>van 1,8 m²</u>	<u>Aantal vereiste injectieflacons</u>		<u>Totaal benodigd</u> <u>volume</u> <u>gereconstitueerde</u> <u>suspensie</u>
		<u>Injectieflacon</u> <u>met 100 ml</u>	<u>Injectieflacon</u> <u>met 150 ml</u>	
75 mg/m ² (100%)	135 mg	2 injectieflacons	1 injectieflacon	5,4 ml
37,5 mg/m ² (50%)	67,5 mg	1 injectieflacon	1 injectieflacon	2,7 ml
25 mg/m ² (33%)	45 mg	1 injectieflacon	1 injectieflacon	1,8 ml

Wijze van toediening

De suspensie na reconstitutie niet filtreren.

Gereconstitueerd Azacitidine Accord moet subcutaan (plaats de naald onder een hoek van 45-90°) in de bovenarm, de dij 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.

Verwijdering

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

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Azacitidine Accord 200 mg filmomhulde tabletten

Azacitidine Accord 300 mg filmomhulde tabletten

azacitidine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen 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. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- 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 Azacitidine Accord en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Azacitidine Accord en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Wat is Azacitidine Accord?

Azacitidine Accord is een geneesmiddel tegen kanker dat deel uitmaakt van een groep geneesmiddelen die antimetaboliëten worden genoemd.

Azacitidine Accord bevat de werkzame stof azacitidine.

Waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Azacitidine Accord wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met acute myeloïde leukemie (AML). Dit is een vorm van kanker die uw beenmerg aantast en problemen kan veroorzaken met de aanmaak van normale bloedcellen.

Azacitidine Accord wordt gebruikt om de ziekte onder controle te houden (remissie, wanneer de ziekte minder ernstig of niet actief is).

Hoe werkt Azacitidine Accord?

Azacitidine Accord werkt door de groei van kankercellen te voorkomen. Azacitidine, de werkzame stof in Azacitidine Accord, werkt door de manier waarop de cel genen in- en uitschakelt, te veranderen. Het vermindert ook de aanmaak van nieuw genetisch materiaal (RNA en DNA). Door deze effecten wordt de groei van kankercellen bij leukemie vermoedelijk geblokkeerd.

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige als u vragen heeft over hoe Azacitidine Accord werkt of waarom dit geneesmiddel aan u is voorgeschreven.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen 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 geeft borstvoeding.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Bloedonderzoeken

Er wordt bloedonderzoek bij u gedaan voordat u begint met de behandeling met Azacitidine Accord en tijdens de behandeling met Azacitidine Accord om te controleren of u genoeg bloedcellen heeft en ook of uw lever en nieren goed werken. Uw arts bepaalt hoe vaak bloedonderzoek bij u gedaan wordt.

Vertel het uw arts, apotheker of verpleegkundige onmiddellijk als u tijdens de behandeling met Azacitidine Accord een van de volgende verschijnselen krijgt:

- blauwe plekken of een bloeding - deze kunnen het gevolg zijn van een laag aantal bloedcellen die bloedplaatjes worden genoemd;
- koorts - die kan het gevolg zijn van een infectie omdat u een laag aantal witte bloedcellen heeft, wat levensbedreigend kan zijn;
- diarree, overgeven of misselijkheid.

Het is mogelijk dat uw arts de dosis moet veranderen, de behandeling moet onderbreken of de behandeling met Azacitidine Accord volledig moet stopzetten. Het is mogelijk dat uw arts andere geneesmiddelen voorschrijft om te helpen deze verschijnselen onder controle te brengen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Azacitidine Accord wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Neemt u naast Azacitidine Accord nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts. De reden is dat Azacitidine Accord invloed kan hebben op de manier waarop sommige andere geneesmiddelen werken. Ook is het mogelijk dat sommige andere geneesmiddelen invloed hebben op de werking van Azacitidine Accord.

Zwangerschap, anticonceptie en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Mannen mogen geen kind verwekken terwijl zij met Azacitidine Accord worden behandeld.

Zwangerschap

Neem Azacitidine Accord niet in tijdens de zwangerschap, omdat dit schadelijk kan zijn voor uw baby. Vertel het onmiddellijk aan uw arts als u tijdens de behandeling zwanger wordt.

Anticonceptie

Als u een vrouw bent en zwanger kunt worden, moet u een effectieve anticonceptiemethode gebruiken tijdens de behandeling met Azacitidine Accord en tot 6 maanden nadat u bent gestopt met de behandeling met Azacitidine Accord. Mannen moeten een effectieve anticonceptiemethode gebruiken tijdens de behandeling met Azacitidine Accord en tot 3 maanden nadat ze zijn gestopt met de behandeling met Azacitidine Accord.

Uw arts zal met u bespreken welke anticonceptiemethode het meest geschikt is voor u.

Borstvoeding

Geef geen borstvoeding tijdens uw behandeling met Azacitidine Accord, aangezien dit schadelijk kan zijn voor uw kind.

Vruchtbaarheid

Azacitidine Accord kan uw vermogen om een kind te krijgen, aantasten. Neem contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines of gereedschap

Het is mogelijk dat u zich moe of zwak voelt of dat u problemen met uw concentratievermogen heeft. Als dat bij u het geval is of als u andere bijwerkingen heeft, mag u geen voertuig besturen en geen machines of gereedschap gebruiken.

Azacididine Accord bevat lactose

Azacididine Accord bevat lactose. Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

Azacididine Accord bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Hoeveel moet u innemen?

- De aanbevolen dosis is eenmaal daags 300 mg, via de mond ingenomen.
- Het is mogelijk dat uw arts uw dosis verlaagt tot 200 mg eenmaal daags.

Azacididine Accord wordt gegeven in behandelingscycli van 28 dagen.

- Gedurende de eerste 14 dagen van elke cyclus van 28 dagen neemt u Azacididine Accord elke dag in.
- Daarna volgt tijdens de rest van de cyclus een behandelingsvrije periode van 14 dagen.

Uw arts zal u vertellen welke dosis van Azacididine Accord u moet innemen. Het is mogelijk dat de arts beslist om:

- in elke behandelingscyclus uw behandeling na 14 dagen te verlengen
- uw dosis te verlagen of uw behandeling tijdelijk stop te zetten
- uw behandeling te verkorten tot 7 dagen.

Neem dit middel altijd in zoals uw arts dat heeft voorgeschreven.

Uw arts zal u een geneesmiddel geven dat misselijkheid en overgeven helpt te verminderen.

Gedurende uw eerste en tweede behandelingscyclus neemt u dat geneesmiddel 30 minuten vóór elke Azacididine Accord-tablet in. Uw arts zal u vertellen om dat andere geneesmiddel langer in te nemen als dat voor u nodig is.

Inname van dit geneesmiddel

- Neem Azacididine Accord eenmaal per dag in, elke dag op hetzelfde tijdstip.
- Slik de tabletten in hun geheel door met een vol glas water.
- Zorg ervoor dat u de juiste dosis inneemt; u mag de tabletten niet breken, fijnmaken, oplossen of kauwen.
- U kunt het geneesmiddel met voedsel of tussen de maaltijden innemen.

Als u na inname van een tablet moet overgeven, mag u diezelfde dag niet nog een dosis innemen.

Wacht in plaats daarvan tot de volgende dag en neem dan uw volgende, geplande dosis in. Neem geen twee doses op dezelfde dag in.

Als poeder van een gebroken tablet in aanraking komt met uw huid, was de huid dan onmiddellijk en grondig met water en zeep. Als het poeder in uw ogen, neus of mond terechtkomt, spoel het gebied dan grondig met water.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u te veel tabletten heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of ga onmiddellijk naar een ziekenhuis. Neem, indien mogelijk, de verpakking van het geneesmiddel en deze bijsluiter mee.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u vergeten bent om Azacitidine Accord in te nemen op het gebruikelijke tijdstip, neem dan op dezelfde dag uw gebruikelijke dosis in zodra u eraan denkt en neem uw volgende dosis de volgende dag op het gebruikelijke tijdstip in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten of overgegeven tablet in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van dit middel, tenzij uw arts u zegt om dit te doen.

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

4. Mogelijke bijwerkingen

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

Ernstige bijwerkingen

Vertel het uw arts, apotheker of verpleegkundige onmiddellijk als u tijdens de behandeling met Azacitidine Accord een van de volgende verschijnselen krijgt:

- blauwe plekken of een bloeding - deze kunnen het gevolg zijn van een laag aantal bloedcellen die bloedplaatjes worden genoemd;
- koorts - die kan het gevolg zijn van een infectie omdat u een laag aantal witte bloedcellen heeft, wat levensbedreigend kan zijn;
- diarree, overgeven of misselijkheid.

Andere bijwerkingen omvatten:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- verstopping
- buikpijn
- infecties van de neus, bijholten en keel
- infectie van de longen
- gevoel van vermoeidheid of zwakte
- verlies van eetlust
- pijn die verschillende delen van het lichaam treft - dit kan variëren van een scherpe pijn tot een doffe pijn
- stijve gewrichten
- rugpijn.

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- griep
- infectie van de urinewegen
- hooikoorts
- angst
- gewichtsverlies.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het**

ationale 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 vindt u op de blisterverpakking en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is azacitidine. Elke filmomhulde tablet bevat ofwel 200 mg ofwel 300 mg azacitidine.
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol, gesilicificeerde microkristallijne cellulose, croscarmellose natrium en magnesiumstearaat.
- De omhulling van de 200 mg tablet bevat: hypromellose (E464), lactosemonohydraat, polyethyleenglycol (E1521), triacetine (E1518), titaandioxide (E171), rood ijzeroxide (E172). Zie rubriek 2 'Azacitidine Accord bevat natrium'.
- De omhulling van de 300 mg tablet bevat: hypromellose (E464), lactosemonohydraat, polyethyleenglycol (E1521), triacetine (E1518), titaandioxide (E171), rood ijzeroxide (E172), geel ijzeroxide (E172), zwart ijzeroxide (E172). Zie rubriek 2 'Azacitidine Accord bevat natrium'.

Hoe ziet Azacitidine Accord eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Azacitidine Accord 200 mg filmomhulde tabletten zijn roze, ongeveer 17 × 7,6 mm grote, ovale filmomhulde tabletten, bedrukt met 'MA1' aan één zijde en glad aan de andere zijde.

Azacitidine Accord 300 mg filmomhulde tabletten zijn bruine, ongeveer 19 × 9 mm grote, ovale filmomhulde tabletten, bedrukt met 'MA2' aan één zijde en glad aan de andere zijde.

De Azacitidine Accord 200 mg en 300 mg filmomhulde tabletten zijn beschikbaar in een doos met 7 en 14 filmomhulde tabletten in alu-alu blisterverpakkingen of alu/PVC/PCTFE blisterverpakkingen met aluminium doordrukfolie en in een doos met 7 × 1 en 14 × 1 filmomhulde tabletten in kruislings geperforeerde blisterverpakkingen voor eenmalig gebruik.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n
Edifici Est, 6ª Planta
08039 Barcelona
Spanje

Fabrikant

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomierska 50
Pabianice, 95-200
Polen

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederland

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, 32009
Griekenland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

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