

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

^{Pr}NAT-AZACITIDINE

Azacitidine pour injection

Poudre, 100 mg d'azacitidine par flacon, pour administration sous-cutanée

Agent antinéoplasique

Analogue de la pyrimidine

Natco Pharma (Canada) Inc.
2000 Argentia Road
Plaza 1, Suite 200 Mississauga, ON
L5N 1P7

Date d'approbation initiale :
16 août 2018

Date de révision :
16 janvier 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 267064

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	2023-01
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques	2023-01
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	2023-01

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLEAU DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.3 Reconstitution	7
4.4 Administration	8
4.5 Dose oubliée	8
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Populations particulières.....	11
7.1.1 Femmes enceintes	11
7.1.2 Allaitement.....	12
7.1.3 Enfants	12
7.1.4 Personnes âgées	12

8	EFFETS INDÉSIRABLES	12
8.1	Aperçu des effets indésirables	12
8.2	Effets indésirables observées dans les essais cliniques	12
8.3	Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques	18
8.5	Effets indésirables observées après la mise en marché.....	19
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	22
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	22
9.3	Interactions médicament-comportement.....	22
9.4	Interactions médicament-médicament.....	22
9.5	Interactions médicament-aliment.....	22
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	22
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	22
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	22
10.1	Mode d'action	22
10.2	Pharmacodynamie.....	22
10.3	Pharmacocinétique.....	23
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	25
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	26
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES		27
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....	27
14	ESSAIS CLINIQUES.....	28
14.1	Essais cliniques par indication	28
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	34
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	37
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		38

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

NAT-AZACITIDINE (azacitidine pour injection) est indiqué pour le traitement des patients adultes qui ne sont pas admissibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques et qui sont atteints de :

- Syndrome myélodysplasique (SMD) de risque intermédiaire 2 et élevé, selon l'International Prognostic Scoring System (IPSS)
- Leucémie myéloïde aiguë (LMA) avec 20 % à 30 % de blastes et dysplasie multilignée, selon la classification de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS).

1.1 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de azacitidine chez les enfants et les adolescents (moins de 18 ans) n'ont pas été établies.

1.2 Personnes âgées

On n'a observé aucune différence globale quant à l'innocuité ou l'efficacité de azacitidine entre les patients jeunes et les patients âgés de 65 ans et plus. On ne peut écarter la possibilité d'une sensibilité accrue chez certains individus âgés. Étant donné que les patients âgés sont plus susceptibles d'avoir une fonction rénale diminuée, il pourrait se révéler utile de vérifier leur fonction rénale.

2 CONTRE-INDICATIONS

- Patients qui présentent une hypersensibilité à l'azacitidine, à l'un des ingrédients de la formulation ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.
- Tumeurs hépatiques malignes avancées.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- Thrombocytopénie (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)
- Insuffisance rénale, y compris des cas fatals (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)
- Syndrome de différenciation (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

NAT-AZACITIDINE doit être administré sous la supervision d'un médecin qualifié qui connaît bien l'utilisation des agents de chimiothérapie antinéoplasique.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Les patients doivent recevoir une prémédication d'antiémétiques pour les nausées et vomissements.
- NAT-AZACITIDINE (azacitidine pour injection) doit être administré par voie sous-cutanée

seulement.

- Azacitidine pour injection n'a pas été étudié chez des patients qui souffrent d'insuffisance hépatique.
- Il faut ajuster la posologie selon la tolérabilité, comme on le décrit plus bas.
- L'azacitidine injectable ne doit pas être utilisée de manière interchangeable avec l'azacitidine orale. En raison des différences d'exposition, les recommandations de dose et de calendrier pour l'azacitidine orale sont différentes de celles pour l'azacitidine injectable. Vérifiez le nom du médicament, la dose et la voie d'administration.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Dose recommandée

La dose de départ recommandée pour le premier cycle de traitement chez tous les patients, indépendamment des résultats des analyses de laboratoire hématologiques de départ, est de 75 mg/m² de surface corporelle, injectée par voie sous-cutanée, chaque jour pendant sept jours consécutifs, suivie d'une période de repos de 21 jours (cycle thérapeutique de 28 jours).

On recommande de traiter les patients pendant au moins six cycles, à moins de toxicités inacceptables après que les reports/modifications de doses ou soins de soutien standard, tels que transfusions, facteurs de croissance ou antibiotiques, aient échoué. Il faut maintenir le traitement aussi longtemps que le patient continue d'en tirer des bienfaits ou jusqu'à ce que la maladie progresse.

Il faut surveiller la réponse/toxicité hématologiques et les toxicités rénales chez les patients (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS); il faut parfois retarder le début du cycle suivant ou réduire la dose, comme on le décrit ci-dessous.

- Insuffisance rénale : NAT-AZACITIDINE peut être administré à des patients souffrant d'insuffisance rénale sans ajustement de la dose initiale. Si l'on note des réductions inexplicables des taux de bicarbonate sérique inférieures à 20 mmol/L, il faut réduire la dose de 50 % lors du cycle suivant. Si l'on observe des élévations inexplicables de la créatinine sérique ou de l'azote uréique du sang ≥ 2 fois les valeurs de départ et supérieures à la limite supérieure de la normale (LSN), le cycle suivant doit être retardé jusqu'à ce que les taux reviennent à la normale ou aux valeurs de départ. Il faut réduire la dose de 50 % lors du cycle de traitement suivant (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Il faut surveiller étroitement l'apparition de toxicité chez les insuffisants rénaux étant donné que NAT-AZACITIDINE et/ou ses métabolites sont principalement excrétés par le rein.
- Insuffisance hépatique : Les patients souffrant d'insuffisance hépatique ont été exclus de l'étude clinique pivot. Il faut traiter ces patients avec prudence. NAT-AZACITIDINE est contre-indiqué chez les patients souffrant de tumeurs hépatiques malignes avancées (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 2 CONTRE-INDICATIONS).

Modification posologique due à la toxicité hématologique

La toxicité hématologique se définit par la numération la plus faible atteinte au cours d'un cycle donné (nadir) si les plaquettes chutent sous les $50,0 \times 10^9/L$ et/ou la numération absolue des neutrophiles (NAN), sous les $1 \times 10^9/L$.

La remontée se définit par une augmentation de la (des) lignée(s) cellulaire(s) touchée(s) par la toxicité hématologique à au moins la moitié de la différence entre le nadir et la numération au départ plus la numération au nadir (c.-à-d., numération sanguine au moment de la remontée \geq nadir de la numération

+ (0,5 x [numération au départ - nadir de la numération])).

Patients ne présentant pas de réductions de leurs numérations sanguines au départ (c.-à-d., numération leucocytaire $\geq 3,0 \times 10^9/L$ et NAN $\geq 1,5 \times 10^9/L$ et plaquettes $\geq 75,0 \times 10^9/L$) avant le premier traitement.

En présence de toxicité hématologique observée après le traitement par NAT-AZACITIDINE, le cycle suivant de traitement par NAT-AZACITIDINE doit être retardé jusqu'à la remontée de la numération des plaquettes et de la NAN. Si la remontée s'obtient dans les 14 jours, aucun ajustement posologique n'est requis. Toutefois, si la remontée ne s'obtient pas dans les 14 jours, il faut réduire la dose conformément au Tableau 1. Après les modifications de dose, la durée du cycle doit revenir à 28 jours.

Tableau 1 : Modifications de la dose dues à la toxicité hématologique, patients ne présentant pas de réductions de leurs numérations sanguines au départ

Nadir des numérations		% de la dose au cycle suivant, si la remontée ¹ ne s'obtient pas en 14 jours
NAN (x 10 ⁹ /L)	Plaquettes (x 10 ⁹ /L)	
≤ 1,0	≤ 50,0	50 %
>1,0	>50,0	100 %

¹ Remontée = numération \geq nadir de la numération + (0,5 x [numération de départ – nadir de la numération])

Patients présentant une baisse de leurs numérations sanguines de départ (c.-à-d., numération leucocytaire $< 3,0 \times 10^9/L$ ou NAN $< 1,5 \times 10^9/L$ ou plaquettes $< 75,0 \times 10^9/L$) avant le premier traitement.

Après le traitement par NAT-AZACITIDINE, si la diminution de la numération leucocytaire ou de la NAN ou des plaquettes par rapport à ce qu'elles étaient avant le traitement est inférieure à 50 %, ou supérieure à 50 %, mais accompagnée d'une amélioration de la différenciation de l'une ou l'autre des lignées cellulaires, le cycle suivant ne doit pas être retardé et aucun ajustement posologique ne s'impose.

Si la baisse de la numération leucocytaire ou de la NAN ou des plaquettes est supérieure à 50 % des taux préthérapeutiques sans amélioration de la différenciation des lignées cellulaires, le cycle suivant de traitement par NAT-AZACITIDINE doit être retardé jusqu'à la remontée de la numération plaquettaire et de la NAN. Si la remontée s'obtient dans les 14 jours, aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Toutefois, si la remontée ne s'obtient pas dans les 14 jours, il faut vérifier la cellularité médullaire. Si la cellularité médullaire est $> 50 \%$, aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Si la cellularité médullaire est $\leq 50 \%$, il faut retarder le traitement et réduire la dose, conformément au Tableau 2 :

Tableau 2 : Modifications de la dose dues à une toxicité hématologique, patients présentant des réductions de leurs numérations sanguines au départ

Cellularité médullaire	% de la dose au cycle suivant, si la remontée ne s'obtient pas dans les 14 jours	
	Remontée ^a ≤ 21 jours	Remontée ^a > 21 jours
15-50 %	100 %	50 %
< 15 %	100 %	33 %

^a Remontée = numération \geq nadir de la numération + (0,5 x [numération au départ – nadir de la numération])

Après les modifications de dose, la durée du cycle doit revenir à 28 jours.

4.3 Reconstitution

Tableau 3 : Reconstitution

Taille du flacon	Volume de diluant à ajouter au flacon	Volume approximatif disponible	Concentration nominale par mL
100 mg	4 mL d'eau pour injection	4 mL	25 mg/mL

Reconstitution

1. Réunir les fournitures suivantes :
 - Flacon(s) de NAT-AZACITIDINE, flacon(s) d'eau pour injection, gants chirurgicaux non stériles;
 - Tampons d'alcool; seringue(s) de 5 mL pour injection munie(s) d'aiguille(s).
2. Aspirer 4 mL d'eau pour injection dans la seringue en s'assurant d'expulser toute bulle d'air emprisonnée dans la seringue.
3. Insérer l'aiguille de la seringue contenant les 4 mL d'eau pour injection dans le bouchon de caoutchouc du flacon de NAT-AZACITIDINE et y injecter l'eau pour injection.
4. Après avoir retiré la seringue et l'aiguille, agiter vigoureusement le flacon jusqu'à la formation d'une suspension uniformément brouillée. Ne pas filtrer la suspension suivant la reconstitution, car cela risquerait de réduire ou d'éliminer la substance active. Après reconstitution, chaque mL de suspension renfermera 25 mg d'azacitidine (100 mg/4 mL). Le produit reconstitué est une suspension homogène brouillée, libre d'agrégats. Jeter le produit s'il renferme des particules et des agrégats volumineux.
5. Nettoyer le bouchon de caoutchouc et insérer une nouvelle seringue munie d'une aiguille. Retourner le flacon à l'envers en s'assurant que l'extrémité de l'aiguille se trouve sous le niveau du liquide. Retirer ensuite le piston afin d'aspirer la quantité de produit médicinal requise pour la dose voulue en s'assurant d'expulser toute bulle d'air emprisonnée dans la seringue. Retirer alors la seringue et l'aiguille du flacon et disposer de l'aiguille.
6. Fixer solidement à la seringue une nouvelle aiguille sous-cutanée (calibre 25 recommandé). Ne pas purger l'aiguille avant l'injection afin de réduire l'incidence des réactions locales au point d'injection.
7. Au besoin (doses qui requièrent plus d'un flacon), répéter toutes les étapes précédentes pour la préparation de la suspension. Pour les doses qui requièrent plus d'un flacon, il faut séparer la dose également (p. ex., dose de 150 mg = 6 mL, deux seringues de 3 mL chacune) et l'administrer en des points d'injection distincts. En raison de la quantité qui persiste dans le flacon et l'aiguille, il peut se révéler impossible d'aspirer toute la suspension contenue dans le flacon.
8. Remettre le contenu de la seringue en suspension immédiatement avant l'administration. La température de la suspension au moment de l'injection doit être d'environ 20 °C à 25 °C. Pour remettre en suspension, faire rouler la seringue vigoureusement entre les paumes des mains jusqu'à l'obtention d'une suspension uniformément brouillée. Jeter le produit s'il renferme des particules ou des agrégats volumineux.

Il faut préparer la suspension de NAT-AZACITIDINE immédiatement avant usage et administrer la suspension reconstituée dans les 45 minutes suivantes. S'il s'écoule plus de 45 minutes, il faut jeter la

suspension reconstituée de la façon appropriée et préparer une nouvelle dose. Par ailleurs, si le produit doit être reconstitué quelque temps avant son administration, il faut le placer au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) immédiatement après sa reconstitution et le garder au froid pendant un maximum de huit heures. Si elle passe plus de huit heures au réfrigérateur, il faut jeter la suspension de la façon appropriée et préparer une nouvelle dose. La seringue contenant la suspension reconstituée doit rester à la température ambiante jusqu'à 30 minutes avant l'administration pour atteindre une température d'environ 20 °C à 25 °C. S'il s'écoule plus de 30 minutes, il faut jeter la suspension de la façon appropriée et préparer une nouvelle dose.

4.4 Administration

Il faut administrer la solution reconstituée de NAT-AZACITIDINE par voie sous-cutanée (insérer l'aiguille selon un angle de 45° à 90°) à l'aide d'une aiguille de calibre 25, dans la partie supérieure du bras, à la cuisse ou à l'abdomen. Il faut utiliser deux points d'injection séparés pour administrer les doses qui requièrent plus d'un flacon. Il faut alterner les points d'injection. Il faut administrer les nouvelles injections à au moins 2,5 cm du point d'injection précédent et ne jamais injecter dans des régions où l'on observe de la sensibilité, des ecchymoses, des rougeurs ou une induration.

Calcul d'une dose individuelle

La dose totale, selon la surface corporelle, peut être calculée comme suit :

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

Le Tableau 4 est fourni à titre d'exemple de la façon de calculer les doses individuelles de NAT-AZACITIDINE à partir d'une valeur moyenne de surface corporelle de 1,8 m².

Tableau 4 : Exemple de calcul d'une dose individuelle

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

Il faut disposer de toute portion inutilisée et de tout déchet conformément aux directives locales.

4.5 Dose oubliée

Si une dose est omise durant le cycle de sept jours, elle ne doit pas être administrée en même temps que la suivante, mais elle doit être ajoutée à la fin du cycle thérapeutique courant.

5 SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Un cas de surdosage de azacitidine pour injection a été signalé au cours des études cliniques. Un patient a présenté de la diarrhée, des nausées et des vomissements après avoir reçu une seule dose intraveineuse d'environ 290 mg/ m², soit près de quatre fois la dose de départ recommandée.

En cas de surdosage, il faut surveiller le patient au moyen des numérations sanguines appropriées et administrer les soins de soutien nécessaires. On ne connaît aucun antidote spécifique pour le surdosage de NAT-AZACITIDINE.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 5 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Sous-cutanée	Poudre lyophilisée, 100 mg d'azacitidine par flacon	Mannitol

NAT-AZACITIDINE (azacitidine pour injection) est présenté en flacons monodoses de 100 mg dans des cartons d'un flacon. Chaque flacon de NAT-AZACITIDINE renferme 100 mg d'azacitidine et 100 mg de mannitol sous forme de poudre lyophilisée stérile blanche pour reconstitution en suspension en vue d'une injection sous-cutanée.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Le traitement par NAT-AZACITIDINE peut nécessiter des soins de soutien adéquats pour protéger un patient contre des saignements graves, des infections et des nausées et vomissements moins importants.

Cancérogénèse et mutagenèse

Des études in vitro ont démontré les propriétés mutagènes et clastogènes de l'azacitidine dans des systèmes de cellules bactériennes et mammaliennes. L'azacitidine a induit des tumeurs du système hématopoïétique chez des souris femelles lorsqu'on l'a administrée par voie intrapéritonéale trois fois par semaine à raison de 2,2 mg/kg (6,6 mg/m²) pendant 52 semaines. On a observé une incidence accrue de tumeurs du système lymphoréticulaire, du poumon, de la glande mammaire et de la peau chez des souris à qui l'on a administré de l'azacitidine par voie intrapéritonéale une fois par semaine à raison de 2,0 mg/kg (6 mg/m²) pendant 50 semaines. Une étude de tumorigénicité menée chez des rats a révélé une incidence accrue de tumeurs mammaires et testiculaires à la dose de 2,6 mg/kg (15,6 mg/m²) lorsqu'on administrait l'agent par voie intrapéritonéale trois fois par semaine pendant 34 semaines (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

Cardiovasculaire

Les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive grave, de maladie cardiaque ou de maladie pulmonaire cliniquement instables ont été exclus de l'étude clinique pivot. Par conséquent, l'innocuité et l'efficacité de azacitidine pour injection chez ces patients n'ont pas été établies.

Aucune étude clinique approfondie sur le QT/QTc ni aucune étude in vitro (tests hERG et fibres de Purkinje chez le chien) n'ont été effectuées pour écarter un éventuel effet de azacitidine pour injection sur l'allongement du QT. Une étude d'innocuité pharmacologique in vivo chez des chiens ayant reçu de

l'azacitidine a fait état d'un allongement de l'intervalle QTc, mais l'interprétation de cette étude est limitée par des facteurs de confusions associés à la toxicité (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

Endocrinien/métabolisme

Syndrome de lyse tumorale (SLT)

Des cas de syndrome de lyse tumorale (SLT) ont été signalés chez des patients traités par azacitidine pour injection après sa mise en marché. Les patients à risque à l'égard du SLT sont ceux qui présentaient un lourd fardeau tumoral avant le traitement. Il faut surveiller ces patients étroitement et prendre les précautions appropriées.

Syndrome de différenciation

Des cas de syndrome de différenciation (également connu sous le nom de syndrome de l'acide rétinoïque) ont été signalés chez des patients recevant de l'azacitidine injectable. Le syndrome de différenciation peut être mortel et les symptômes et les observations cliniques incluent une détresse respiratoire, des infiltrats pulmonaires, de la fièvre, une éruption cutanée, un œdème pulmonaire, un œdème périphérique, une prise de poids rapide, des épanchements pleuraux, des épanchements péricardiques, une hypotension et un dysfonctionnement rénal (voir 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché). Un traitement par des corticostéroïdes IV à forte dose et une surveillance hémodynamique doivent être envisagés dès l'apparition des premiers symptômes ou signes évocateurs d'un syndrome de différenciation. L'arrêt temporaire du traitement par azacitidine injectable doit être envisagé jusqu'à disparition des symptômes et, en cas de reprise du traitement, la prudence est recommandée.

Hématologique

Le traitement par azacitidine pour injection est associé à l'anémie, à la neutropénie, à la thrombocytopénie, particulièrement au cours des deux premiers cycles. Au besoin et au moins avant chaque cycle de traitement, il faut vérifier les formules sanguines complètes pour surveiller la réponse et la toxicité (voir Surveillance et tests de laboratoire). Après l'administration de la dose recommandée pour le premier cycle, il faut réduire la dose des cycles subséquents ou retarder son administration selon le nadir des numérations et la réponse hématologique (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Il faut aviser les patients de signaler rapidement les épisodes fébriles. Les patients et les médecins doivent être à l'affût des signes et symptômes de saignements, particulièrement dans les cas de thrombocytopénie préexistante ou liée au traitement. Les médecins doivent se préparer à prodiguer les soins de soutien appropriés (p. ex., transfusions dans les cas d'anémie et de thrombocytopénie, facteurs de croissance et/ou antibiothérapie prophylactique dans les cas de neutropénie).

Hépatique/biliaire/pancréatique

On a signalé de rares cas de coma hépatique évolutif et de décès durant un traitement par azacitidine pour injection chez des patients présentant un fardeau tumoral important en raison d'une maladie métastatique, et particulièrement chez ceux d'entre eux dont l'albumine sérique au départ était < 30 g/L. NAT-AZACITIDINE est contre-indiqué chez les patients présentant des tumeurs hépatiques malignes avancées (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

L'innocuité et l'efficacité de azacitidine pour injection chez les patients atteints de SMD et d'insuffisance hépatique n'ont pas été étudiées, car ces patients ont été exclus des études cliniques.

Surveillance et tests de laboratoire

Il faut procéder à des tests de fonction hépatique et à des dosages de la créatinine sérique avant

d'instaurer un traitement et avant chaque cycle de traitement. Avant le début du traitement, au besoin, et au moins avant chaque cycle de traitement, il faut vérifier les formules sanguines complètes pour surveiller la réponse et la toxicité. Les électrolytes, le bicarbonate (CO₂), la créatinine et l'azote uréique sériques devraient être vérifiés périodiquement.

Rénal

On a signalé de rares cas d'anomalies rénales allant d'une élévation de la créatinine sérique à l'insuffisance rénale et la mort chez des patients traités avec azacitidine pour injection par voie intraveineuse en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques. Peu fréquemment, une grave dysfonction tubulaire rénale peut accompagner le traitement par NAT-AZACITIDINE et se manifester par de l'hypophosphatémie, de l'hypokaliémie ou de l'hyponatrémie, avec ou sans augmentations de la créatinine sérique et de l'azote uréique du sang. De plus, l'acidose tubulaire rénale, définie par une baisse du bicarbonate sérique à < 20 mmol/L en association avec une urine alcaline et de l'hypokaliémie (potassium sérique < 3 mmol/L) a été signalée chez cinq patients souffrant de leucémie myélogène chronique (LMC) traités par azacitidine pour injection et étoposide. Il faut surveiller périodiquement les électrolytes sériques, le bicarbonate (CO₂ sérique), la créatinine et l'azote uréique du sang (voir Surveillance et tests de laboratoire). Si des réductions du bicarbonate sérique (< 20 mmol/L) ou des élévations de la créatinine sérique ou de l'azote uréique du sang surviennent sans raison, il faut réduire la dose ou en retarder l'administration (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Il faut surveiller étroitement les signes de toxicité chez les patients atteints d'insuffisance rénale puisque azacitidine pour injection et/ou ses métabolites sont principalement excrétés par le rein.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

• **Fonction sexuelle**

Il faut aviser les hommes de s'abstenir de procréer pendant leur traitement et pendant les six mois qui suivent la dernière dose. Les femmes fertiles doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par l'azacitidine et pendant au moins 6 mois après la dernière dose de traitement. Les partenaires féminines des patients masculins recevant de l'azacitidine ne doivent pas devenir enceintes.

Peau

La fasciite nécrosante, y compris des cas fatals, a été signalée chez des patients traités par azacitidine pour injection. Il faut cesser le traitement par NAT-AZACITIDINE chez les patients qui développent une fasciite nécrosante, et instaurer rapidement le traitement approprié.

Des rapports faisant état de nécrose au point d'injection ont été reçus pour des patients traités par azacitidine pour injection après sa mise en marché. Il faut surveiller tout signe de nécrose au point d'injection chez les patients et appliquer le traitement qui s'impose, le cas échéant.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Lors d'études de toxicité sur le développement chez des souris et des rats, azacitidine pour injection a causé de multiples anomalies fœtales, y compris des anomalies du système nerveux central (SNC) [exencéphalie/encéphalocèle], des anomalies des membres (micromélie, pied bot, syndactylie, oligodactylie) et autres (microphthalmie, micrognathie, gastroschisis, œdème et anomalies costales) et la mortalité fœtale (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

On ne dispose d'aucune donnée adéquate sur l'utilisation de azacitidine chez les femmes enceintes. Le risque potentiel pour l'être humain est inconnu. NAT-AZACITIDINE ne doit pas être administré durant la grossesse. Il faut aviser les femmes fertiles d'éviter toute grossesse pendant un traitement par NAT-AZACITIDINE. Si la patiente devient enceinte alors qu'elle prend NAT-AZACITIDINE, il faut l'aviser du risque potentiel pour le fœtus.

7.1.2 Allaitement

On ignore si l'azacitidine ou ses métabolites passent dans le lait maternel. En raison du risque de cancérogénicité observé avec l'azacitidine lors des études animales et du risque de réactions indésirables graves chez le nourrisson allaité, il faut aviser les mères de s'abstenir d'allaiter pendant un traitement par NAT-AZACITIDINE.

7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de azacitidine pour injection chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. Lors du programme d'étude clinique, aucun patient de moins de 18 ans n'a été traité.

7.1.4 Personnes âgées

Étant donné que les personnes âgées (65 ans et plus) sont plus susceptibles de souffrir d'insuffisance rénale, il pourrait être utile de surveiller la fonction rénale.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Des réactions indésirables jugées en lien possible ou probable avec l'administration de azacitidine pour injection sont survenues chez 97 % des patients.

Les réactions indésirables les plus couramment signalées avec le traitement par azacitidine pour injection ont été des réactions hématologiques, telles que thrombocytopénie, neutropénie et leucopénie (habituellement de grade 3-4), des réactions gastro-intestinales, telles que nausées et vomissements (habituellement de grade 1-2) ou des réactions au point d'injection (habituellement de grade 1-2).

Les réactions indésirables graves les plus courantes (> 2 %) notées lors de l'étude pivot et signalées également lors des études complémentaires ont inclus la neutropénie fébrile (8,0 %) et l'anémie (2,3 %). Parmi les autres réactions indésirables graves signalées moins fréquemment (< 2 %) mentionnons le sepsis neutropénique, la pneumonie, la thrombocytopénie et les accidents hémorragiques (p. ex., hémorragie cérébrale).

Les réactions indésirables ayant le plus souvent entraîné un arrêt du traitement ou une réduction de la dose ont été la leucopénie, la thrombocytopénie et la neutropénie. Les réactions indésirables ayant le plus souvent entraîné une suspension de la dose ont été la leucopénie, la neutropénie, la thrombocytopénie, la pyrexie, la pneumonie et la neutropénie fébrile.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament.

Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Étude pivot internationale de phase III ouverte, randomisée, sur la survie dans le SMD de risque élevé (étude AZA-001)

L'étude clinique pivot AZA-001 était une étude internationale multicentrique ouverte et randomisée sur des patients atteints de SMD avec anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB), AREB en transformation ou leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) modifiée, selon la classification franco-américano-britannique (FAB) et de risque intermédiaire-2 et élevé, selon la classification IPSS. Parmi les 358 patients inscrits à l'étude, 179 ont été assignés aléatoirement à azacitidine pour injection plus soins de soutien optimaux (SSO) et 179, aux schémas thérapeutiques classiques (STC) plus SSO (105 aux SSO seuls, 49, à la cytarabine à faible dose et 25, à une chimiothérapie par cytarabine et anthracycline).

Azacitidine pour injection a été administré par voie sous-cutanée (SC) à raison de 75 mg/ m² par jour pendant sept jours consécutifs, tous les 28 jours (ce qui constituait un cycle de traitement).

Dans l'étude AZA-001, la durée médiane des cycles chez les patients traités par azacitidine pour injection a été de 34,0 jours, donnant à penser que les investigateurs retardaient le début du cycle thérapeutique suivant, conformément aux recommandations posologiques stipulées dans le protocole en fonction des toxicités hématologiques. Le nombre médian de cycles de traitement a été de neuf.

Les patients traités par azacitidine pour injection sont restés en traitement plus longtemps que les patients qui recevaient les soins de soutien optimaux (SSO) et ont ainsi présenté une période médiane de traitement plus longue (10,43 mois), comparativement aux patients qui étaient sous SSO seulement (6,16 mois).

Les réactions indésirables graves les plus courantes qui ont été jugées au moins en lien possible avec azacitidine pour injection lors de l'étude AZA-001 (≥ 3 patients) incluaient la neutropénie fébrile (8,0 %), l'anémie (2,3 %), de même que le sepsis neutropénique, la pneumonie et la thrombocytopenie (1,7 % chacun). Des réactions indésirables hémorragiques graves liées au traitement (p. ex., hémorragie cérébrale chez 1,1 % des patients), ont aussi été jugées médicalement importantes.

Dans l'étude AZA-001, on a évalué la fréquence des réactions indésirables ayant entraîné l'arrêt de azacitidine pour injection ou une réduction de la dose à 12,6 % et 11,4 %, respectivement. Le traitement par azacitidine pour injection a été temporairement suspendu chez 46,9 % des patients. Les réactions indésirables liées au traitement (RILT) ayant entraîné le plus souvent une interruption ont été la neutropénie (18,3 %), la thrombocytopenie (12,6 %), la pneumonie (4,0 %) et la pyrexie (2,9 %). Le pourcentage de toutes les autres RILT ayant entraîné une interruption a été de < 2 %.

L'intervention clinique la plus courante appliquée par suite des réactions indésirables médicamenteuses chez les patients traités par azacitidine pour injection a été un traitement médicamenteux concomitant chez 96,0 % des patients traités par azacitidine pour injection (étude AZA-001).

On a dénombré 12 % (21/175) de décès perthérapeutiques dans le groupe sous azacitidine pour injection, comparativement à 18,6 % (19/102) dans le groupe sous SSO. Chez les patients traités par azacitidine pour injection, les réactions indésirables ayant le plus souvent entraîné la mort étaient des infections et des infestations SOC incluant la pneumonie et le sepsis chez cinq patients chacun (2,9 %), l'hémorragie cérébrale chez quatre patients (2,3 %) et la LMA ou le SMD chez trois patients chacun (1,7 %). Noter que certains de ces patients ont manifesté plus d'une réaction indésirable liée au traitement ayant causé la mort. Parmi les 21 décès perthérapeutiques enregistrés dans le groupe sous azacitidine pour injection, sept ont été jugés en lien possible avec azacitidine pour injection (dont un été jugé en lien possible avec

la maladie sous-jacente également).

Tableau 6 : Réactions indésirables les plus souvent observées ($\geq 5,0$ % chez les patients traités par azacitidine pour injection et pourcentage de réactions de grade 3-4 selon le NCI CTC; AZA-001)

Système-organe-classe/Terme préféré ^a	Nombre (%) de patients			
	Tous grades		Grade 3-4	
	AZACITIDINE pour injection (n = 175)	Soins de soutien optimaux seulement (n = 102)	AZACITIDINE pour injection (n = 175)	Soins de soutien optimaux seulement (n = 102)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique				
Thrombocytopénie	122(69,7)	35(34,3)	102(58,3)	29(28,4)
Neutropénie	115(65,7)	29(28,4)	107(61,1)	22(21,6)
Anémie	90(51,4)	45(44,1)	24(13,7)	9 (8,8)
Leucopénie	32(18,3)	2 (2,0)	26(14,9)	1 (1,0)
Neutropénie fébrile	24(13,7)	10 (9,8)	22(12,6)	7 (6,9)
Troubles gastro-intestinaux				
Constipation	88(50,3)	8 (7,8)	2 (1,1)	0
Nausées	84(48,0)	12(11,8)	3 (1,7)	0
Vomissements	47(26,9)	7 (6,9)	0	0
Douleur abdominale	22(12,6)	7 (6,9)	7 (4,0)	0
Dyspepsie	10 (5,7)	2 (2,0)	0	0
Troubles généraux et problèmes au point d'administration				
Érythème au point d'injection	75(42,9)	0	0	0
Pyrexie	53(30,3)	18(17,6)	8 (4,6)	1 (1,0)
Réaction au point d'injection	51(29,1)	0	1 (0,6)	0
Fatigue	42(24,0)	12(11,8)	6 (3,4)	2 (2,0)
Douleur au point d'injection	33(18,9)	0	0	0
Hématome au point d'injection	11 (6,3)	0	0	0
Érythème au point d'injection	10 (5,7)	0	0	0
Induration au point d'injection	9 (5,1)	0	0	0
Ecchymose au point d'injection	9 (5,1)	0	0	0
Infections et infestations				
Infection des voies respiratoires supérieures	16 (9,1)	4 (3,9)	3 (1,7)	0

Système-organe-classe/Terme préféré ^a	Nombre (%) de patients			
	Tous grades		Grade 3-4	
	AZACITIDINE pour injection (n = 175)	Soins de soutien optimaux seulement (n = 102)	AZACITIDINE pour injection (n = 175)	Soins de soutien optimaux seulement (n = 102)
Infection urinaire	15 (8,6)	3 (2,9)	3 (1,7)	0
Rhinite	10 (5,7)	1 (1,0)	0	0
Analyses et épreuves diagnostiques				
Perte de poids	14 (8,0)	0	1 (0,6)	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hypokaliémie	11 (6,3)	3 (2,9)	3 (1,7)	3 (2,9)
Troubles du système nerveux				
Léthargie	13 (7,4)	2 (2,0)	0	1 (1,0)
Troubles psychiatriques				
Insomnie	15 (8,6)	3 (2,9)	0	0
Anxiété	9 (5,1)	1 (1,0)	0	0
Troubles rénaux et urinaires				
Hématurie	11 (6,3)	2 (2,0)	4 (2,3)	1 (1,0)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Dyspnée	26(14,9)	5 (4,9)	6 (3,4)	2 (2,0)
Douleur pharyngolaryngée	11 (6,3)	3 (2,9)	0	0
Dyspnée d'effort	9 (5,1)	1 (1,0)	0	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Prurit	21(12,0)	2 (2,0)	0	0
Pétéchies	20(11,4)	4 (3,9)	2 (1,1)	0
Éruption cutanée	18(10,3)	1 (1,0)	0	0
Érythème	13 (7,4)	3 (2,9)	0	0
Troubles vasculaires				
Hypertension	15 (8,6)	4 (3,9)	2 (1,1)	2 (2,0)

ⁱ⁾ Les rapports multiples du même terme préféré chez un patient donné n'ont été comptabilisés qu'une fois pour chaque traitement. La classification par système-organe-classe et terme préféré se fonde sur la codification des réactions indésirables de MedDRA.

Études complémentaires CALGB 9221 et CALGB 8921 dans le cancer et la leucémie de groupe B

L'étude 9221 est une étude randomisée, ouverte et contrôlée qui s'est déroulée dans 53 centres aux États-Unis. Elle visait à comparer l'innocuité et l'efficacité de azacitidine pour injection par voie sous-

cutanée allié à des soins de soutien à celles des soins de soutien seuls (« observation ») chez des patients présentant l'un ou l'autre des cinq sous-types de SMD selon la classification FAB : anémie réfractaire (AR), AR avec sidéroblastes en couronne (ARSC), AREB, AREB-T et LMMC. L'étude 8921 était pour sa part un essai multicentrique, ouvert, comportant un seul groupe de 72 patients atteints d'AREB, d'AREB-T, de LMMC ou de LMA.

Pour les études complémentaires combinées, la durée médiane des cycles moyens a été comparable, à 33,5 jours. Le Tableau 7 présente les réactions indésirables survenues chez au moins 5 % des patients traités par azacitidine pour injection dans les deux études complémentaires décrites précédemment. Les réactions graves observées lors de l'étude AZA-001 ont également été les réactions indésirables graves les plus fréquemment signalées (≥ 3 patients) en lien avec le traitement lors des études complémentaires combinées CALGB 9221/8921 chez les patients traités par azacitidine pour injection, en plus de la pyrexie (6,8 %).

Il est important de noter que la durée de l'exposition a été plus longue dans le groupe traité par azacitidine pour injection que dans le groupe d'observation : les patients ont reçu azacitidine pour injection en moyenne pendant 11,4 mois, tandis que la durée moyenne dans le groupe sous observation a été de 6,1 mois.

Tableau 7 : Réactions indésirables les plus souvent observées ($\geq 5,0$ % chez tous les patients traités par azacitidine pour injection; études 9221 et 8921)

Système-organe-classe/Terme préféré ⁱ	Nombre (%) de patients	
	Tous patients sous AZACITIDINE pour injection ⁱⁱ (n = 220)	Observation ⁱⁱⁱ (n = 92)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique		
Anémie	153 (69,5)	59 (64,1)
Thrombocytopénie	144 (65,5)	42 (45,7)
Leucopénie	106 (48,2)	27 (29,3)
Neutropénie	71 (32,3)	10 (10,9)
Neutropénie fébrile	36 (16,4)	4 (4,3)
Anémie aggravée	12 (5,5)	5 (5,4)
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	155 (70,5)	16 (17,4)
Vomissements	119 (54,1)	5 (5,4)
Diarrhée	80 (36,4)	13 (14,1)
Constipation	74 (33,6)	6 (6,5)
Sensibilité abdominale	26 (11,8)	1 (1,1)
Saignement gingival	21 (9,5)	4 (4,3)
Stomatite	17 (7,7)	0
Selles molles	12 (5,5)	0
Hémorragies de la bouche	11 (5,0)	1 (1,1)

Système-organe-classe/Terme préféré ⁱ	Nombre (%) de patients	
	Tous patients sous AZACITIDINE pour injection ⁱⁱ (n = 220)	Observation ⁱⁱⁱ (n = 92)
Troubles généraux et problèmes au point d'administration		
Pyrexie	114 (51,8)	28 (30,4)
Érythème au point d'injection	77 (35,0)	0
Douleur au point d'injection	50 (22,7)	0
Douleur thoracique	36 (16,4)	5 (5,4)
Ecchymose au point d'injection	31 (14,1)	0
Réaction au point d'injection	30 (13,6)	0
Malaise	24 (10,9)	1 (1,1)
Léthargie	17 (7,7)	2 (2,2)
Prurit au point d'injection	15 (6,8)	0
Granulome au point d'injection	11 (5,0)	0
Changements pigmentaires au point d'injection	11 (5,0)	0
Œdème au point d'injection	11 (5,0)	0
Infections et infestations		
Nasopharyngite	32 (14,5)	3 (3,3)
Infection des voies respiratoires supérieures	28 (12,7)	4 (4,3)
Pneumonie	24 (10,9)	5 (5,4)
Blessure, empoisonnement et complications de l'intervention		
Hémorragie post-interventionnelle	13 (5,9)	1 (1,1)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Anorexie	45 (20,5)	6 (6,5)
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs		
Arthralgie	49 (22,3)	3 (3,3)
Myalgie	35 (15,9)	2 (2,2)
Douleur à la paroi thoracique	11 (5,0)	0
Troubles du système nerveux		
Céphalées	48 (21,8)	10 (10,9)
Étourdissements	41 (18,6)	5 (5,4)
Troubles psychiatriques		

Système-organe-classe/Terme préféré ⁱ	Nombre (%) de patients	
	Tous patients sous AZACITIDINE pour injection ⁱⁱ (n = 220)	Observation ⁱⁱⁱ (n = 92)
Anxiété	29 (13,2)	3 (3,3)
Insomnie	24 (10,9)	4 (4,3)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Dyspnée	64 (29,1)	11 (12,0)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Ecchymose	67 (30,5)	14 (15,2)
Érythème	37 (16,8)	4 (4,3)
Éruption cutanée	31 (14,1)	9 (9,8)
Urticaire	13 (5,9)	1 (1,1)
Sécheresse de la peau	11 (5,0)	1 (1,1)
Nodule cutané	11 (5,0)	1 (1,1)
Troubles vasculaires		
Pétéchies	52 (23,6)	8 (8,7)
Hématome	19 (8,6)	0
Hypotension	15 (6,8)	2 (2,2)

ⁱ Les rapports multiples du même terme préféré chez un patient donné n'ont été comptabilisés qu'une fois pour chaque traitement.

ⁱⁱ Inclut les réactions indésirables de tous les patients exposés à azacitidine pour injection, y compris après permutation avec le groupe sous observation.

ⁱⁱⁱ Inclut les réactions indésirables de la période d'observation seulement; exclut toute réaction indésirable survenue après la permutation vers le groupe sous azacitidine pour injection. La classification par système-organe-classe et terme préféré se fonde sur la codification des réactions indésirables de MedDRA.

Dans l'étude AZA-001 et les deux études cliniques complémentaires sur azacitidine (les études 9221 et 8921), l'incidence des réactions indésirables de neutropénie, thrombocytopénie, anémie, nausées, vomissements, diarrhée, constipation et érythème/réaction au point d'injection a eu tendance à être proportionnelle à la dose de azacitidine. Les réactions indésirables qui avaient tendance à être plus prononcées durant le premier ou les deux premiers cycles de traitement SC, comparativement aux cycles ultérieurs, incluaient : thrombocytopénie, neutropénie, anémie, nausées, vomissements, érythème/douleur/ecchymose/réaction au point d'injection, constipation, pétéchies, étourdissements, anxiété, hypokaliémie et insomnie. La fréquence d'aucune de ces réactions indésirables n'a semblé augmenter au cours du traitement.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Effets indésirables peu fréquents (< 5 %) observés au cours des études cliniques

La liste qui suit énumère les réactions indésirables pour lesquelles on a pu raisonnablement établir un lien causal avec le traitement par azacitidine pour injection. Les fréquences indiquées se fondent sur les

observations effectuées durant l'étude clinique pivot ou les deux études cliniques complémentaires. Les fréquences sont définies à l'aide des critères de recommandation du groupe de travail CIOMS IV :

Courant (fréquent) $\geq 1/100$ et $< 1/10$ ($\geq 1\%$ et $< 10\%$)

Peu courant (peu fréquent) $\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ et $< 1\%$)

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique :

Courants : insuffisance médullaire, pancytopenie

Troubles oculaires :

Courants : hémorragie oculaire, hémorragie conjonctivale

Troubles gastro-intestinaux :

Courants : hémorragie gastro-intestinale, hémorragie hémorroïdale, stomatite, saignement gingival

Troubles généraux et problèmes au point d'administration :

Courants : inflammation au point d'injection, altération de la couleur de la peau au point d'injection, nodule au point d'injection, hémorragie au point d'injection

Troubles du système immunitaire :

Peu courants : réaction d'hypersensibilité

Infections et infestations :

Courants : sepsis neutropénique, sinusite, pharyngite, herpès simplex

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs :

Courants : douleur musculosquelettique

Troubles du système nerveux :

Courants : hémorragie intracrânienne

Troubles psychiatriques :

Courants : état confusionnel

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :

Courants : purpura, alopecie, érythème maculaire

Troubles vasculaires :

Courants : hématome

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

On estime à près de 247 000 le nombre de patients qui ont été exposés à azacitidine pour injection en dehors des études cliniques réalisées par le commanditaire entre mai 2004 et le 18 mai 2015. Les réactions indésirables recensées à partir d'autres sources (y compris rapports des activités de surveillance post-commercialisation, études cliniques non réalisées par le commanditaire [c.-à-d., essais réalisés à l'initiative d'investigateurs], autres accès pour des raisons humanitaires/au cas par cas, registres ou littérature publiée) ont en général été similaires à celles qui avaient été signalées durant les études cliniques sur azacitidine pour injection. Lors des autres expériences, les réactions

indésirables graves signalées chez plus d'un patient isolé traité par azacitidine et non décrites précédemment dans la section RÉACTIONS INDÉSIRABLES incluent :

Trouble des systèmes sanguin et lymphatique :

- Diathèse hémorragique

Troubles cardiaques :

- Fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque congestive, insuffisance cardiaque, épanchement péricardique

Troubles gastro-intestinaux :

- Colite, perforation intestinale, pancréatite aiguë, sous-occlusion intestinale

Troubles généraux et problèmes au point d'administration :

- Décès, oedème périphérique, mort subite, nécrose au point d'injection

Troubles hépatobiliaires :

- Insuffisance hépatique, hépatite, ascite, hyperbilirubinémie, jaunisse

Infections et infestations :

- Sepsis, choc septique, infection, sepsis bactérien, abcès intestinal, cellulite, sepsis à *Pseudomonas*, infection des voies respiratoires inférieures, aspergilloses bronchopulmonaire, colite à *Clostridium difficile*, pneumonie lobaire, infection pulmonaire à *Pseudomonas*

Blessure, empoisonnement et complications de l'intervention :

- Rupture de la rate

Analyses et épreuves diagnostiques :

- Augmentation de la créatinine sanguine, augmentation de la bilirubine sanguine, augmentation de l'aspartate aminotransférase (AST) et de l'alanine aminotransférase (ALT)

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- Déshydratation, hyperglycémie, hyponatrémie, syndrome de lyse tumorale

Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (y compris les kystes et les polypes) :

- Syndrome de différenciation

Troubles du système nerveux :

- Convulsions de type grand mal

Troubles rénaux et urinaires :

- Insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

- Maladie pulmonaire interstitielle, embolie pulmonaire, syndrome de détresse respiratoire aiguë

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :

- Vasculite leucocytoclastique, pyodermite gangréneuse, syndrome de Sweet (dermatose aiguë fébrile neutrophilique), fasciite nécrosante

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude clinique formelle n'a porté sur les interactions médicamenteuses avec l'azacitidine.

Selon les données in vitro, le métabolisme de l'azacitidine ne semble pas dépendre des isoenzymes du cytochrome P450 (CYP) [voir 10.3 Pharmacocinétique]. Ainsi, les inhibiteurs et les inducteurs du CYP sont peu susceptibles d'avoir une incidence sur le métabolisme de l'azacitidine.

L'azacitidine risque peu de produire des effets inhibiteurs ou inducteurs significatifs sur les enzymes du cytochrome P450.

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune étude n'a été réalisée pour vérifier les effets du médicament sur l'aptitude à conduire et à faire fonctionner de la machinerie. Il faut aviser les patients qu'ils risquent de manifester des réactions indésirables comme la fatigue durant leur traitement par NAT-AZACITIDINE et que par conséquent, il leur est conseillé d'user de prudence s'ils conduisent ou s'ils font fonctionner de la machinerie.

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les interactions avec les analyses de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'azacitidine exercerait ses effets antinéoplasiques par le biais de multiples mécanismes, dont la cytotoxicité sur les cellules hématopoïétiques anormales dans la moelle osseuse et l'hypométhylation de l'ADN. Les effets cytotoxiques de l'azacitidine peuvent découler de plusieurs mécanismes, dont l'inhibition de l'ADN, de l'ARN et de la synthèse des protéines, son incorporation dans l'ARN et l'ADN et l'activation des voies d'endommagement de l'ADN. Les cellules non proliférantes sont relativement insensibles à l'azacitidine. L'incorporation de l'azacitidine à l'ADN entraîne l'inactivation des méthyltransférases de l'ADN, d'où une hypométhylation de l'ADN. L'hypométhylation de l'ADN des gènes méthylés peut rétablir le fonctionnement normal de gènes indispensables à la différenciation et à la prolifération. Par rapport à la cytotoxicité ou aux autres activités de l'azacitidine, l'importance relative de l'hypométhylation de l'ADN dans l'issue clinique n'a pas été établie.

10.2 Pharmacodynamie

En tant qu'analogue nucléosidique de la pyrimidine conçu pour s'incorporer à l'ARN et à l'ADN plutôt

que la cytidine, l'azacitidine exerce une vaste gamme d'effets antimétaboliques. Les principaux effets pharmacodynamiques d'intérêt dans le traitement des SMD sont :

- Inhibition de la méthylation de l'ADN
- Cytotoxicité par incorporation de l'azacitidine à l'ADN et à l'ARN et inhibition de la synthèse des protéines

Les principales propriétés pharmacodynamiques de l'azacitidine sont l'hypométhylation de l'ADN et la cytotoxicité des cellules hématopoïétiques anormales dans la moelle osseuse.

L'azacitidine inhibe la méthylation de l'ADN nouvellement synthétisé en bloquant la méthyltransférase de l'ADN. L'incorporation de l'azacitidine dans le brin d'ADN nouvellement synthétisé provoque une inhibition non compétitive de la méthyltransférase de l'ADN, ce qui bloque la méthylation de nouvel ADN. Il est largement reconnu que l'hyperméthylation de l'ADN peut réprimer l'expression de gènes cruciaux pour le contrôle et la différenciation de la croissance cellulaire et que l'hypométhylation de l'ADN de ces gènes peut rétablir l'expression et la fonction normales.

Le traitement par azacitidine peut induire la différenciation cellulaire et est associé à l'hypométhylation de l'ADN. La déméthylation et la différenciation induites par l'azacitidine persistent souvent dans plusieurs générations cellulaires. En outre, l'hyperméthylation de sites denses en dinucléotides CpG, appelés îlots CpG, s'étendant aux sites promoteurs favorisant des gènes suppresseurs de tumeurs, est souvent associée aux cancers. La cause de l'hyperméthylation aberrante des îlots CpG n'a pas été clairement élucidée, mais il a été démontré que la méthylation de novo augmente avec l'âge. La surexpression de la méthyltransférase de l'ADN peut aussi contribuer à l'hyperméthylation des îlots CpG. Par rapport à la cytotoxicité ou aux autres activités de l'azacitidine, l'importance relative de l'hypométhylation de l'ADN dans l'issue clinique n'a pas été établie.

En tant qu'agent qui s'intègre aux acides nucléiques et qui altère l'expression des gènes, l'azacitidine peut également causer des effets nocifs. En plus de son rôle dans la méthylation de l'ADN et la différenciation cellulaire, l'azacitidine exerce des effets immunosuppresseurs, antimicrobiens, mutagènes, embryotoxiques, tératogènes et tumorigènes.

10.3 Pharmacocinétique

Le Table 8 et le texte résumant les données pharmacocinétiques SC et IV obtenues lors d'une étude sur six patients atteints de SMD.

Dose	C _{max} (ng/mL)	t _½ (min)	ASC	Clairance (L/h)	Volume de distribution (L)
Dose simple de 75 mg/m ² SC	750 ± 403	41 ± 8	961 ± 48	167 ± 49	Non calculé
Dose simple de 75 mg/m ² IV	2 750 ± 1 069	22 ± 1	1 044 ± 286	147 ± 47	76 ± 26

Absorption

Après l'administration sous-cutanée d'une dose simple de 75 mg/m², l'azacitidine a été absorbée rapidement, avec des concentrations plasmatiques de pointe de 750 ± 403 ng/mL obtenues 0,5 h (premier prélèvement) suivant l'administration. La biodisponibilité absolue de l'azacitidine après administration sous-cutanée versus intraveineuse (doses simples de 75 mg/m²) a été d'environ 89 % selon l'aire sous la courbe (ASC). L'ASC et la C_{max} de l'azacitidine administrée par voie sous-cutanée ont

été environ proportionnelles à la dose pour l'éventail des doses allant de 25 à 100 mg/m². L'administration de doses multiples à la posologie recommandée n'entraîne pas d'accumulation du médicament.

Distribution :

Après administration intraveineuse, le volume moyen de distribution a été de 76 ± 26 litres et la clairance systémique a été de 147 ± 47 L/h.

Métabolisme :

Selon les données in vitro, le métabolisme de l'azacitidine ne semble pas modulé par les isoenzymes du cytochrome P450 (CYP).

Le métabolisme de l'azacitidine se fait par hydrolyse spontanée et par désamination dépendante de la cytidine désaminase. Dans les fractions S9 de foie humain, la formation des métabolites s'est révélée indépendante du NADPH, donnant à penser que tout métabolisme serait catalysé par les enzymes cytosoliques.

Effet de l'azacitidine sur les isoenzymes du CYP450 : Des études in vitro sur l'azacitidine effectuées avec des hépatocytes humains mis en culture indiquent qu'à des concentrations de 1,0 µM à 100 µM (c.-à-d., jusqu'à environ 30 fois les concentrations cliniquement atteignables), l'azacitidine n'induit pas les isoenzymes du cytochrome P450 (CYP) 1A2, 2C19, 3A4 ou 3A5. Lors d'études visant à évaluer l'inhibition d'une série d'isoenzymes P450 (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4) mises en incubation avec 100 µM d'azacitidine, les valeurs de CI50 n'ont pas pu être déterminées. Par conséquent, une induction ou une inhibition enzymatique par l'azacitidine à des concentrations plasmatiques cliniquement atteignables est peu probable.

Élimination

L'azacitidine est rapidement éliminée du plasma, avec une demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) moyenne après administration sous-cutanée de 41 ± 8 minutes. L'excrétion urinaire est la principale voie d'élimination de l'azacitidine et/ou de ses métabolites. Après administration intraveineuse et sous-cutanée de 14C-azacitidine, 85 % et 50 % respectivement de la radioactivité administrée a été récupérée dans l'urine, tandis que < 1 % était récupérée dans les selles.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants :** On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique sur des patients de moins de 18 ans.
- **Personnes âgées :** Dans une étude pharmacocinétique réalisée auprès de six patients (voir Le Table 8), six patients adultes ont reçu des doses intraveineuses et sous-cutanées simples de azacitidine pour injection. L'âge moyen ± écart-type (É.-T.) des patients de cette étude était de 71,0 ± 8,7 ans (entre 57 et 83 ans).
- **Sexe :** Les effets du sexe sur la pharmacocinétique de azacitidine pour injection n'ont pas été étudiés.
- **Origine ethnique :** Les effets de la race sur la pharmacocinétique de azacitidine pour injection n'ont pas été étudiés.
- **Insuffisance hépatique :** Les effets de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de azacitidine pour injection n'ont pas été étudiés.
- **Insuffisance rénale :** L'insuffisance rénale grave n'exerce pas d'effet majeur sur l'exposition

pharmacocinétique à l'azacitidine après des administrations sous-cutanées simples et multiples. Les propriétés pharmacocinétiques de l'azacitidine ont été étudiées chez des patients adultes atteints de cancer ayant une fonction rénale normale (n = 6) ou souffrant d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine [ClCr] < 30 mL/min/1,73 m²; n = 6). Après cinq jours consécutifs d'administration SC de l'azacitidine à raison de 75 mg/m², les courbes concentration-temps moyennes de l'azacitidine étaient de forme similaire, des concentrations plus élevées ayant été observées chez les grands insuffisants rénaux. Les valeurs d'ASC moyennes d'azacitidine mesurées aux Jours 1 et 5 ont augmenté respectivement d'environ 70 % et 40 % chez les grands insuffisants rénaux, comparativement aux patients dont la fonction rénale était normale. Les C_{max} moyennes de l'azacitidine enregistrées chez les grands insuffisants rénaux étaient plus élevées d'environ 42 % et 6 % respectivement comparativement à celles des patients dont la fonction rénale était normale, aux Jours 1 et 5.

On peut administrer l'azacitidine à des patients souffrant d'insuffisance rénale sans ajustement de la dose initiale à la condition de surveiller l'apparition de signes de toxicité chez ces patients, étant donné que l'azacitidine et/ou ses métabolites sont principalement excrétés par le rein.

Après une injection parentérale, l'apparition et la disparition du médicament dans le sang s'effectuent rapidement. Après une administration IP, la distribution tissulaire de 14C-azacitidine chez des souris a révélé un captage plus élevé de la radioactivité dans la rate et le thymus que dans les organes comme le rein et le foie. Cette observation pourrait être due à un taux de prolifération cellulaire plus rapide dans les tissus lymphoïdes que dans les autres organes parenchymateux. Le captage cellulaire de l'azacitidine est dépendant du système de transport nucléosidique facilité. Le métabolisme de l'azacitidine est comparable à celui de la cytidine, à l'exception que l'azacitidine est sensible à l'hydrolyse spontanée dans des solutions neutres et alcalines. Comme la cytidine, l'azacitidine intracellulaire est phosphorylée de manière séquentielle pour former le triphosphate d'azacitidine qui peut être incorporé dans l'ARN ou l'ADN. La première étape de la phosphorylation, modulée par l'uridine-cytidine kinase, constitue un facteur limitant et est sujette à une inhibition compétitive par le triphosphate d'uridine et le triphosphate de cytidine. Le catabolisme de l'azacitidine est dépendant de la cytidine désaminase pour former la 5 aza-uridine. Après administration IP de 14C-azacitidine chez des souris, la récupération de la radioactivité s'observe principalement dans l'urine, des quantités plus faibles étant éliminées dans les selles.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conservation

Conserver à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).

Stabilité après reconstitution

En cours d'utilisation, la stabilité chimique et physique du produit médicinal reconstitué a été démontrée à 25 °C pendant 45 minutes et entre 2 °C et 8 °C pendant huit heures.

D'un point de vue microbiologique, le produit reconstitué doit être utilisé immédiatement. S'il ne l'est pas, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation avant l'administration sont la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas excéder huit heures à une température de 2 °C à 8 °C.

Incompatibilités

NAT-AZACITIDINE (azacitidine pour injection) est incompatible avec les solutions de dextrose à 5 %, Hespan ou les solutions renfermant du bicarbonate. Ces solutions risquent d'accroître la vitesse de dégradation de NAT-AZACITIDINE et sont donc à éviter.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

NAT-AZACITIDINE (azacitidine pour injection) est un produit médicamenteux cytotoxique et, comme toute autre molécule potentiellement toxique, la prudence s'impose lorsqu'on manipule et prépare les suspensions de NAT-AZACITIDINE. Il faut appliquer les mesures de manipulation et de mise au rebut appropriées pour les produits médicamenteux anticancéreux.

Si NAT-AZACITIDINE reconstitué entre en contact avec la peau, il faut immédiatement laver à fond avec de l'eau et du savon. S'il entre en contact avec des muqueuses, irriguer abondamment avec de l'eau.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

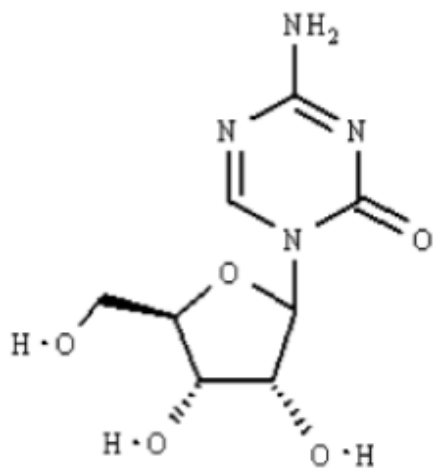
Substance pharmaceutique

Nom propre : azacitidine

Nom chimique : 4-Amino-1- β -D-ribofuranosyl-s-triazin-2(1H)-one

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_8H_{12}N_4O_5$ 244 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : L'azacitidine est une poudre de couleur blanche à blanc cassé.

L'azacitidine s'est révélée insoluble dans l'acétonitrile, l'éthylacétate, l'éthanol, le tétrahydrofurane, le dichlorométhane, et l'hexane; légèrement soluble dans le méthanol et l'acétone; peu soluble dans l'eau; et soluble dans le diméthylformamide et le diméthylsulfoxyde (DMSO).

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Étude pivot internationale de phase III ouverte, randomisée, sur la survie dans le SMD de risque élevé (étude AZA 001)

Caractéristiques démographiques et plan de l'étude

Tableau 9 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans l'essai clinique sur le SMD de risque élevé

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
AZA 001 (SMD de risque élevé)	Une étude comparative de phase III prospective, internationale, multicentrique, contrôlée, ouverte et randomisée (1:1), avec groupe parallèle.	Azacitidine pour injection 75 mg/ m ² par jour pendant sept jours; période de repos de 21 jours (cycle de traitement de 28 jours) médiane de neuf cycles (éventail = 1-39 jours) dose quotidienne médiane de azacitidine était de 75 mg/ m ² durée médiane des cycles était de 34 jours	Azacitidine pour injection allié aux soins de soutien optimaux (SSO) N = 179 Schémas thérapeutiques classiques (STC) plus SSO N = 179 (105 aux SSO seuls, 49 à la cytarabine à faible dose et 25 à une chimiothérapie par cytarabine et anthracycline)	Azacitidine pour injection 68,0 (42-83) STC 69,2 (38-88)	30 % (F) 70 % (M)

Une étude comparative de phase III prospective, internationale, multicentrique, contrôlée, ouverte et randomisée (1:1), avec groupe parallèle a été conçue afin de déterminer si azacitidine pour injection donnait lieu à une amélioration de la survie chez les patients atteints de SMD primaire (AZA-001).

Cette étude pivot s'est adjoint la participation de patients présentant un SMD primaire de risque intermédiaire-2 (INT-2) ou élevé selon la classification IPSS, correspondant à un diagnostic d'AREB ou d'AREB-T selon la classification FAB. En vertu du système actuel de classification de l'OMS, les patients atteints d'AREB-T (20 % à 30 % de blastes dans la moelle osseuse) sont désormais considérés comme atteints de LMA avec 20 % à 30 % de blastes et dysplasie multilignée. Le paramètre principal de l'étude était la survie globale.

Azacitidine pour injection a été administré par voie sous-cutanée à raison de 75 mg/ m² par jour pendant sept jours, suivi d'une période de repos de 21 jours (cycle de traitement de 28 jours) pendant

une médiane de neuf cycles (éventail = 1-39 jours). La dose quotidienne médiane de azacitidine pour injection était de 75 mg/ m² et la durée médiane des cycles était de 34 jours (c.-à-d., le cycle de traitement était prolongé d'environ une semaine selon le moment du nadir et de la remontée hématologique).

Parmi les 358 patients inscrits à l'étude, 179 ont été assignés aléatoirement à azacitidine pour injection allié aux soins de soutien optimaux (SSO) et 179 ont été assignés aléatoirement aux schémas thérapeutiques classiques (STC) plus SSO (105 aux SSO seuls, 49 à la cytarabine à faible dose et 25 à une chimiothérapie par cytarabine et anthracycline). Les patients ont été pré-assignés par leur médecin à l'un de trois STC avant la randomisation.

Les groupes sous azacitidine pour injection et STC étaient comparables sur le plan des paramètres de départ (Tableau 10).

Tableau 10: Caractéristiques démographiques et caractéristiques de la maladie au départ de l'étude AZA-001

Paramètre	AZACITIDINE pour injection (n = 179)	STC (n = 179)
Sexe – n (%)		
Hommes	132(73,7)	119(66,5)
Femmes	47(26,3)	60(33,5)
Race – n (%)		
Blanche	177(98,9)	175(97,8)
Asiatique/orientale	2 (1,1)	3 (1,7)
Hispanique	0 (0,0)	1 (0,6)
Âge (ans)		
Moyenne ± É.-T.	68,0 ± 7,57	69,2 ± 7,87
Éventail	42 - 83	38 - 88
Classification FAB - n (%)		
AREB	104 (58,1)	103 (57,5)
AREB-T	61 (34,1)	62 (34,6)
LMMC	6 (3,4)	5 (2,8)
Classification de l'OMS - n (%)		
AREB-1	14 (7,8)	17 (9,5)
AREB-2	98 (54,7)	95 (53,1)
LMMC-1 et LMMC-2	11 (6,2)	5 (2,8)
LMA	55 (30,7)	58 (32,4)
Indéterminée	1 (0,6)	4 (2,2)
IPSS - n (%)		
INT-1 (0,5 à 1,0)	5 (2,8)	13 (7,3)

INT-2 (1,5 à 2,0)	76 (42,5)	70 (39,1)
Élevée ($\geq 2,5$)	82 (45,8)	85 (47,5)
Produit transfusionnel utilisé dans les 56 jours précédant la randomisation - n (%)		
Tout produit transfusionnel	115 (64,2)	117 (65,4)
Culot globulaire de sang humain	111 (62,0)	114 (63,7)
Plaquettes	38 (21,2)	27 (15,1)

Résultats de l'étude

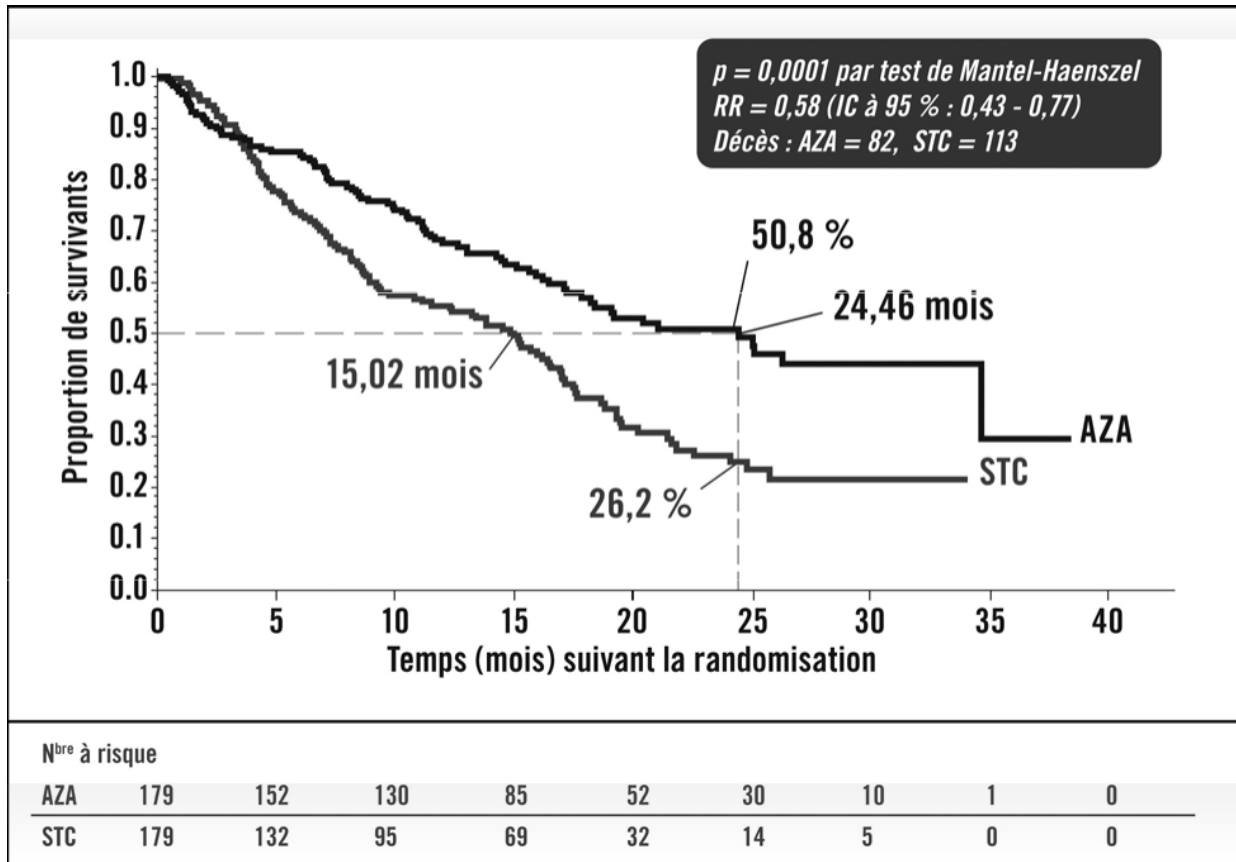
Tableau 11: Effet de azacitidine pour injection sur les transfusions de culots globulaires chez des patients atteints de SMD

Paramètre d'efficacité	AZACITIDINE pour injection plus SSO (n = 179)	Schémas thérapeutiques classiques (STC) (n = 179)
Nombre et pourcentage de patients dépendants des transfusions au départ qui ont développé une autonomie transfusionnelle avec le traitement ^a	50/111 (45,0 %) (IC à 95 % : 35,6 % - 54,8 %)	13/114 (11,4 %) (IC à 95 % : 6,2 % - 18,7 %)
Nombre et pourcentage de patients indépendants des transfusions au départ qui en sont devenus dépendants en cours de traitement	10/68 (14,7 %) (IC à 95 % : 7,3 % - 25,4 %)	28/65 (43,1 %) (IC à 95 % : 30,9 % - 56,0 %)

^a Un patient était considéré indépendant des transfusions de culots globulaires durant la période de traitement s'il ne recourait pas auxdites transfusions durant 56 jours consécutifs ou plus au cours de la période thérapeutique. Sinon, le patient était considéré dépendant des transfusions.

Dans l'analyse en IdT des 358 patients (179 sous azacitidine pour injection et 179 sous STC), le traitement par azacitidine pour injection a été associé à une survie médiane de 24,46 mois, contre 15,02 mois chez les patients sous STC, soit une différence de 9,44 mois, avec une valeur p de 0,0001 par test de Mantel-Haenszel stratifié. Le risque relatif pour l'effet du traitement a été de 0,58 (IC à 95 % : 0,43 à 0,77). Les taux de survie à deux ans ont été de 50,8 % chez les patients sous azacitidine pour injection, contre 26,2 % chez les patients sous STC (p < 0,0001).

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de l'intervalle avant décès de toutes causes : Population en intention de traiter

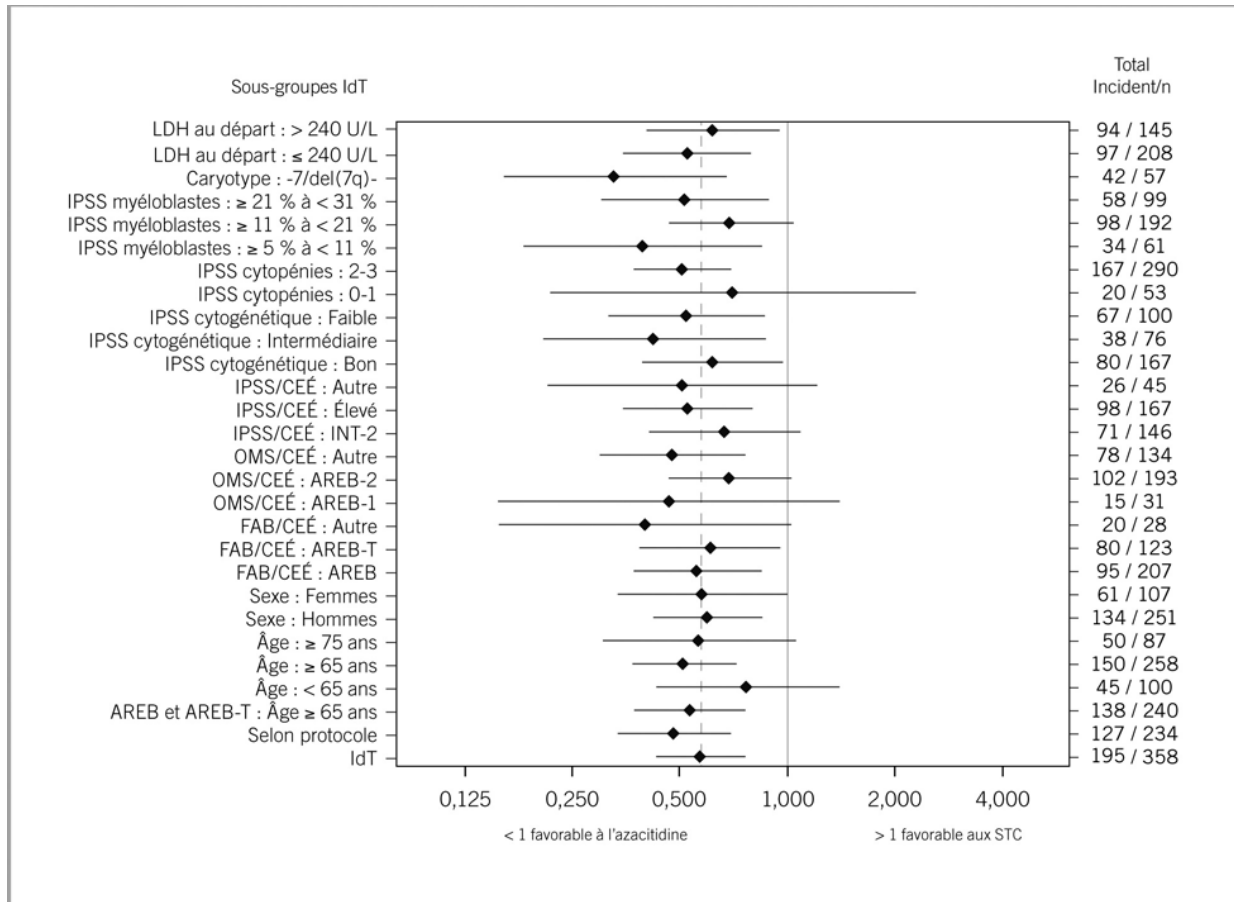


Légende : AZA = azacitidine pour injection ; STC = schémas thérapeutiques classiques; IC = intervalle de confiance; RR = risque relatif

Les avantages de azacitidine pour injection sur la survie ont été constants, indépendamment du type de STC (SSO seuls, cytarabine à faible dose plus SSO ou chimiothérapie d'induction standard plus SSO) utilisé dans le groupe témoin.

La Figure 2 propose une représentation graphique des risque relatif et de l'intervalle de confiance à 95 % en terme de survie globale pour la comparaison entre azacitidine pour injection et les STC combinés, par sous-groupe. Le groupe sous azacitidine pour injection a présenté un risque de mortalité moindre comparativement aux patients des groupes sous STC combinés, pour tous les sous-groupes. Le risque relatif de 0,58 pour la population en intention de traiter se situe à l'intérieur de l'intervalle de confiance pour tous les sous-groupes, ce qui témoigne de la constance globale de l'avantage sur la survie dans chaque sous-groupe.

Figure 2 : Risque relatif et intervalle de confiance à 95 % pour la survie globale par sous-groupe avec azacitidine pour injection versus STC combinés (population en IdT)



Lors de l'analyse des sous-groupes cytogénétiques de l'IPSS, on a observé des résultats similaires sur le plan de la survie globale médiane dans tous les groupes (classification cytogénétique bonne, intermédiaire, faible, y compris monosomie 7).

À l'analyse des sous-groupes selon l'âge, on a observé une augmentation de la survie globale médiane dans tous les groupes (< 65 ans, ≥ 65 ans et ≥ 75 ans).

Le traitement par azacitidine pour injection a été associé à un intervalle médian avant le décès ou la transformation en LMA de 13,0 mois, contre 7,6 mois pour les patients traités par STC, une amélioration de 5,4 mois, avec une valeur p de 0,0025 selon le test de Mantel-Haenszel stratifié. L'intervalle médian avant la transformation en LMA (mesurée à partir de la randomisation jusqu'à l'obtention de 30 % de myéloblastes à la dernière évaluation médullaire) a été de 17,8 mois dans le groupe sous azacitidine pour injection, contre 11,5 mois dans le groupe sous STC (risque relatif, 0,50 [IC à 95 % : 0,35 à 0,70], p < 0,001).

Le traitement par azacitidine pour injection a aussi été associé à une réduction des cytopénies et de leurs symptômes respectifs. Le traitement par azacitidine pour injection a donné lieu à un recours moindre aux transfusions de culots globulaires (voir Tableau 11). Chez les patients traités par azacitidine qui dépendaient des transfusions de culots globulaires au départ et ont développé une autonomie transfusionnelle, la durée médiane de l'autonomie transfusionnelle à l'égard des culots globulaires a été de 13,0 mois.

Analyse ad hoc de l'efficacité chez des patients atteints de LMA selon la classification de l'OMS au cours de l'étude AZA-001

Caractéristiques démographiques et plan de l'étude

Tableau 12 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans l'essai clinique AZA-001 (analyse ad hoc)

N° d'étude	Conception de l'étude	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
AZA 001 (analyse ad hoc)	Une étude ad hoc a utilisé la classification FAB des SMD pour la randomisation.	Azacitidine pour injection N = 55	Azacitidine pour injection 70 (52-80)	Azacitidine pour injection 67,3 % (M) 32,7 % (F)
		STC N = 58	STC 70 (50-83)	STC 70,7 % (M) 29,3 % (F)

L'étude AZA-001 a utilisé la classification FAB des SMD pour la randomisation. À mesure que l'appui à la classification des SMD de l'OMS s'est généralisé, le diagnostic FAB au moment de l'inscription a été reclassifié par le comité d'examen de l'établissement (CEÉ). Selon la classification de l'OMS, 113 patients sur 358 présentaient au départ un diagnostic de LMA avec 20 % à 30 % de blastes et dysplasie multilignée. Ces patients atteints de LMA ont été assignés aléatoirement soit à azacitidine pour injection (n = 55) ou aux STC (n = 58). Les deux groupes (azacitidine pour injection vs STC) étaient bien équilibrés en ce qui a trait à l'âge (médiane, min, max), 70 (52, 80) et 70 (50, 83) ans, en ce qui a trait au sexe (H/F, %), 67,3/32,7 et 70,7/29,3, au statut ECOG (0/1/2), 29,1/63,6/7,3 et 37,9/58,6/0, à l'IPSS (Int-2/élevé/sans objet, %) 5,5/85,5/3,6 et 19,0/77,6/3,4, aux myéloblastes (médiane, min, max, %), 23,0 (20, 34) et 23,1 (13,0, 68,9) et à la dépendance à l'endroit des transfusions (culots globulaires/plaquettes, %), 61,8/27,3 et 67,2/17,2. Dans l'ensemble, 24 % des patients présentaient un caryotype défavorable (-7/7q- ou complexe) : azacitidine pour injection 25 % et STC 22%; et 72 % présentaient un caryotype intermédiaire ou bon (azacitidine pour injection 69 % et STC 74 %). Tous les patients atteints de LMA ont présenté un épisode ou plus de cytopénie; 94 % présentaient une dysplasie multilignée dans les deux groupes.

Résultats de l'étude

Dans l'analyse de sous-groupe des 113 patients (55 sous azacitidine pour injection et 58 sous STC) ayant 20 % à 30 % de blastes et une dysplasie multilignée classée comme LMA selon les critères de l'OMS, le traitement par azacitidine pour injection a été associé à une survie médiane de 24,5 mois, contre 16,0 mois pour les patients traités par STC, une différence de 8,5 mois, avec une valeur p de 0,0038 par le test de Mantel-Haenszel stratifié. Le risque relatif pour la différence entre les traitements a été de 0,47 (IC à 95 % : 0,28 à 0,79). Les taux de survie à deux ans ont été de 50,2 % chez les patients sous azacitidine pour injection, contre 15,9 % chez les patients sous STC (p < 0,0007).

Parmi les patients dépendants des transfusions de culots globulaires au départ, 41,2 % ont développé une autonomie transfusionnelle dans le groupe sous azacitidine pour injection, contre 17,9 % des patients des groupes sous STC combinés. Le pourcentage de patients qui étaient dépendants des transfusions de plaquettes au départ et qui sont devenus autonomes à l'endroit desdites transfusions durant la période de traitement était similaire dans les groupes sous azacitidine pour injection (53,3 %)

et sous STC combinés (40,0 %).

Le taux d'infection nécessitant un traitement IV par antibiotique, antifongique ou antiviral a été environ deux fois moindre avec azacitidine pour injection qu'avec les STC (taux de 0,58 vs 1,14 par année-patient). Le risque relatif pour de telles infections était de 0,51 (IC à 95 % : 0,29 à 0,78; $p = 0,0029$), indiquant une réduction du risque de 49 % dans le groupe sous azacitidine pour injection par rapport au groupe sous STC.

Chez les patients présentant une anomalie cytogénétique ou plus au départ, le pourcentage présentant une réponse cytogénétique majeure a été similaire dans les groupes sous azacitidine pour injection et STC combinés. L'augmentation de la réponse cytogénétique mineure a été plus statistiquement significative ($p = 0,0015$) dans le groupe sous azacitidine pour injection (34 %), que dans les groupes sous STC combinés (10 %).

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Les données toxicologiques proviennent d'études in vitro et d'études réalisées chez des souris, des rats, des chiens et des singes macaques. Le Tableau 13 donne un aperçu des principales études toxicologiques. La majorité des données d'innocuité non cliniques proviennent de la littérature scientifique publiée. Ces études n'ont pas été réalisées conformément aux normes ou directives scientifiques/réglementaires actuelles.

La toxicité animale, y compris les effets sur les organes cibles (moelle osseuse, tissus lymphoïdes, foie et rein), la cancérogénicité et la toxicité grave pour l'appareil reproducteur, a été observée aux doses administrées aux animaux, qui sont considérablement inférieures à la dose clinique prévue de 75 mg/m².

Le lien entre la toxicité observée et l'exposition systémique à l'azacitidine n'a pas été adéquatement caractérisé chez les animaux.

Tableau 13 : Programme de toxicologie

Type d'étude et durée	Voie d'administration	Espèces ou système de test	Résultats
Toxicité des doses uniques	PO, IP et IV IV IV	Souris Rat Chien	La dose IV létale chez 50 % des animaux (DL50) après une seule administration a été d'environ 117 mg/kg (351 mg/m ²) chez les souris et 51 mg/kg (306 mg/m ²) chez les rats. La dose létale approximative chez les chiens a été de 13 mg/kg (266 mg/m ²).

Type d'étude et durée	Voie d'administration	Espèces ou système de test	Résultats
Toxicité des doses répétées 5 jours 5 jours 5 jours et 5 jours en 2 cycles 2 jours 14 jours 14 jours	PO, IP et IV IV IV PO PO IV	Souris Chien Chien Chien Chien Singe	Les modèles de toxicologie animale ont tous été plus sensibles que les humains à la toxicité de l'azacitidine. Chez les espèces soumises aux tests de toxicologiques, les principaux organes cibles ont été la moelle osseuse, le foie, les reins et les tissus lymphoïdes (rate, ganglions lymphatiques).
Génotoxicité	<i>In vitro</i>	<i>Salmonella typhimurium</i> <i>Escherichia coli</i> Lymphoblastes humains Lymphoblastes murins Cellules embryonnaires de hamster	L'azacitidine est génotoxique. L'azacitidine est mutagène et clastogène dans des cellules bactériennes et mammaliennes.
Cancérogénicité 50 et 52 semaines 9 mois	IP IP	Souris Rat	L'azacitidine s'est révélée potentiellement cancérogène chez les souris et les rats après administration IP
Fertilité	IP	Rat	Il a été démontré que l'azacitidine peut avoir des effets négatifs sur la reproduction et la fertilité chez les mâles, notamment, réduction du poids des testicules et des épидидymes, baisse des numérations spermatiques et diminution des taux de gravidité.
Développement embryofœtal	IP	Souris Rat	L'azacitidine produit une embryotoxicité, une embryolétalité et une tératogénicité dose-dépendantes chez les souris et les rats après administration IP. Des malformations fœtales ont été notées aux doses de 0,3 mg/kg (1,8 mg/ m ²) chez les rats et de 2 mg/kg (6 mg/ m ²) chez les souris.

Toxicologie générale : Des études sur des doses uniques administrées à des souris, des rats et des chiens ont indiqué que les rongeurs sont moins sensibles que les chiens aux effets aigus de l'azacitidine. Chez les rats, la dose létale observée était d'environ 51 mg/kg (306 mg/ m²) après administration IV. Les principaux organes cibles de la toxicité chez les animaux après une administration répétée sont la

moelle osseuse, le foie, les reins et les tissus lymphoïdes (rate, ganglions lymphatiques, thymus). Dans une étude de 14 jours sur des doses orales répétées, chez des chiens, l'administration à raison de 0,8 mg/kg/jours (16 mg/ m²) a été cessée au Jour 10 en raison de la morbidité. Les observations ont entre autres été les suivantes : déplétion cellulaire mixte dans la moelle osseuse, déplétion lymphoïde dans le thymus, la rate et les ganglions lymphatiques et vacuolisation hépatocellulaire centrolobulaire dans le foie. Des signes dose-dépendants ont pu s'observer à $\geq 0,2$ mg/kg/jour (≥ 4 mg/ m²/jour). Chez des singes ayant reçu 0,28 - 2,2 mg/kg/jour (4,1 - 32 mg/ m²) IV pendant 14 jours, la mortalité a été notée avec la dose élevée après huit et 14 jours. Chez ces animaux, on a noté des élévations de l'AST (SGOT), de l'ALT (SGPT) et de l'azote uréique sériques. Sur le plan microscopique, on a noté une hypoplasie médullaire, des zones de nécrose et un œdème diffus de l'épithélium tubulaire dans les reins ou un œdème diffus et des changements adipeux dans le foie. La dose sans effet nocif observé (DSENO) chez les singes a été de 0,28 mg/kg/jour (4 mg/ m²).

Cancérogénicité : Les études de cancérogénicité ont montré que l'azacitidine est cancérogène chez les souris et les rats après une administration IP. Chez des rats Sprague-Dawley ayant reçu 2,6 mg/kg (15,6 mg/ m²) et 5,2 mg/kg (31,2 mg/ m²) d'azacitidine pendant environ neuf mois (34 semaines), des lésions néoplasiques ont été notées dans de nombreux tissus.

Génotoxicité : Les études de génotoxicité in vitro ont toutes montré que l'azacitidine est à la fois mutagène et clastogène et qu'elle induit des aberrations chromosomiques in vitro. L'azacitidine a entraîné une réponse mutagène dans des systèmes bactériens à 1-10 µg/plaque et induit un nombre accru de micronoyaux dans les cellules mammaliennes à 0,1-5 µM.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Dans les études de fertilité chez des rats mâles, le traitement par azacitidine a donné lieu à une baisse de la fertilité après l'administration IP de 5 mg/kg (30 mg/ m²), trois fois par semaine pendant 11 semaines avant l'accouplement. Les mâles ayant reçu 2,5 mg/kg (15 mg/ m²) étaient fertiles, mais l'accouplement avec des femelles non traitées a donné lieu à une hausse du nombre de pertes d'embryons pré-implantatoires et du nombre moyen d'embryons anormaux.

Chez des souris, une fréquence de mortalité embryonnaire intra-utérine de 44 % (absorption accrue) a été observée après une seule injection intrapéritonéale (IP) de 6 mg/ m² (environ 8 % de la dose recommandée chez l'humain en mg/ m²) d'azacitidine au jour 10 de la gestation. Des anomalies du développement cérébral ont été observées chez des souris ayant reçu de l'azacitidine au Jour 15 de la gestation ou avant.

Chez les rats, l'azacitidine s'est révélée embryotoxique lorsqu'elle a été administrée à raison de 6 mg/ m² par voie IP aux Jours 4 à 8 de la gestation (post-implantation), alors que le traitement durant la période pré-implantatoire (aux Jours 1 à 3 de la gestation) n'a exercé aucun effet négatif sur les embryons à cette dose.

L'azacitidine a provoqué une augmentation des résorptions chez des rats lorsqu'elle a été administrée en une dose unique de ≥ 6 mg/ m² (1 mg/kg) par voie IP au Jour 9 ou 10 de la gestation. Des anomalies fœtales statistiquement significatives ont été observées chez les rats suivant l'administration d'une dose $\geq 1,8$ mg/ m² (0,3 mg/kg) par voie IP les Jours 1 à 8 de la gestation ou suivant l'administration d'une dose IP unique de 3 à 12 mg/ m² (0,5 à 2 mg/kg respectivement) les Jours 9, 10, 11 ou 12 de la gestation. Parmi les anomalies fœtales, mentionnons : anomalies du SNC (exencéphalie/encéphalocèle), anomalies des membres (micromélie, pied bot, syndactylie, oligodactylie) et autres (microphthalmie, micrognathie, gastroschisis, œdème et anomalies costales). Les doses administrées dans ces études allaient de 2,4 à 16 % de la dose quotidienne recommandée chez l'humain en mg/ m².

Toxicologie particulière : Une étude d'innocuité pharmacologique in vivo chez des chiens recevant de l'azacitidine en doses intraveineuses simples de ≥ 2 mg/kg a fait état d'une accélération de la fréquence cardiaque, d'une baisse de la tension artérielle et d'un allongement de l'intervalle QTc. Les interprétations de cette étude sont limitées par des facteurs de confusion concurrents associés à la toxicité, incluant des signes cliniques importants (p. ex., vomissements, rougeurs cutanées, réduction de la consommation d'aliments et réduction de l'activité locomotrice spontanée, de même que changements fécaux, tels que selles liquides, muqueuses ou molles) chez les chiens. De plus, d'importantes variations de la fréquence cardiaque, des baisses de potassium et une stimulation concomitante du système nerveux autonome, comme l'attestent divers signes cliniques et la tachycardie, limitent l'interprétation de ces mesures. Les résultats d'études tissulaires in vitro appuient la conclusion selon laquelle l'azacitidine n'a exercé aucun effet direct sur les paramètres vasodilatateurs dans l'aorte de rats isolée, aucun effet chronotrope positif sur l'activité rythmogène de l'oreillette droite de cobayes, ni aucun effet sur la fréquence et la contractilité cardiaques dans des cœurs de cobayes isolés, perfusés, donnant par conséquent à penser que les changements de tension artérielle et de fréquence cardiaque observés lors de l'étude cardiovasculaire chez les chiens étaient également dus à des effets indirects de l'azacitidine.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

VIDAZA Poudre, 100 mg d'azacitidine par flacon, numéro de contrôle de la présentation 260852, Monographie de produit, Celgene Inc. (2022,06,20)

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr NAT-AZACITIDINE

Azacitidine en pour Injection

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **NAT-AZACITIDINE** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **NAT-AZACITIDINE**.

Mises en garde et précautions importantes

Le traitement par NAT-AZACITIDINE ne doit être prescrit et supervisé que par un médecin qui connaît bien les médicaments anticancéreux.

NAT-AZACITIDINE peut causer des effets secondaires graves, y compris les suivants :

- la thrombocytopénie (baisse anormale du nombre de plaquettes dans le sang);
- l'insuffisance rénale; il s'agit d'une réaction rare, mais qui peut menacer le pronostic vital;
- le syndrome de différenciation (libération rapide de cellules immunitaires par les cellules cancéreuses).

Pour quoi utilise-t-on NAT-AZACITIDINE?

NAT-AZACITIDINE est utilisé pour traiter les adultes qui sont atteints soit d'un syndrome myélodysplasique (SMD), soit d'une leucémie myéloïde aiguë (LMA). Ces patients ne pourront pas recevoir de greffe de cellules souches.

Comment NAT-AZACITIDINE agit-il?

NAT-AZACITIDINE agit en aidant à fabriquer des cellules saines dans la moelle osseuse et peut aussi détruire les cellules qui se sont reproduites anormalement dans la moelle osseuse.

Quels sont les ingrédients de NAT-AZACITIDINE?

Ingrédients médicinaux : azacitidine

Ingrédients non médicinaux : mannitol

NAT-AZACITIDINE est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Poudre : 100 mg

Ne pas utiliser NAT-AZACITIDINE si :

- vous êtes allergique à l'azacitidine ou à l'un ou l'autre des ingrédients de NAT-AZACITIDINE

- vous souffrez d'un cancer du foie avancé

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre NAT-AZACITIDINE, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez un faible taux de plaquettes sanguines
- si vous souffrez de maladie du rein
- si vous souffrez de maladie du foie
- si vous souffrez d'insuffisance cardiaque congestive ou d'une maladie du coeur
- si vous avez plus de 65 ans

Autres mises en garde :

Pendant que vous prendrez NAT-AZACITIDINE, vous pourriez avoir besoin de traitements d'appoint.

Le traitement par NAT-AZACITIDINE peut causer :

- **Le syndrome de différenciation.** Il s'agit d'une maladie grave pouvant mettre la vie en danger. Si vous présentez une difficulté à respirer, une douleur à la poitrine, une toux, de la fièvre, une éruption cutanée, de l'enflure, une prise de poids rapide, une baisse de la pression artérielle ou une sensation de tête légère, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé. Il pourrait s'agir du syndrome de différenciation. Votre traitement par NAT-AZACITIDINE pourrait devoir être interrompu, et un traitement au moyen de corticostéroïdes pourrait vous être prescrit.
- Un faible nombre de cellules sanguines, y compris une thrombocytopénie, une anémie (baisse anormale du nombre de globules rouges) et une neutropénie (baisse anormale du nombre de globules blancs).
 - Votre professionnel de la santé réalisera des analyses sanguines avant que vous commenciez votre traitement, puis avant chaque cycle de traitement. Il vous surveillera également afin de déceler la présence de tout signe de saignement. Vous pourriez devoir recevoir des transfusions sanguines.
 - Si vous faites de la fièvre, dites-le immédiatement à votre professionnel de la santé. Le fait d'avoir un faible taux de globules blancs dans le sang peut vous rendre plus vulnérable aux infections.

Le traitement par NAT-AZACITIDINE pourrait augmenter le risque d'avoir un autre cancer dans le futur.

Femmes – Grossesse et allaitement :

- Si vous êtes enceinte ou prévoyez avoir un enfant ou si vous allaitez, vous devriez discuter des risques particuliers associés au traitement avec ce médicament avec votre professionnel de la santé.
- Vous ne devez pas devenir enceinte pendant votre traitement par NAT-AZACITIDINE. La prise de ce médicament pendant la grossesse peut nuire à la santé de votre bébé.
- Si vous pouvez devenir enceinte, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant les 6 mois suivant l'arrêt du traitement par NAT-AZACITIDINE.
- Si, pendant votre traitement avec NAT-AZACITIDINE, vous devenez enceinte ou croyez l'être, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé.

- N'allaitez pas pendant votre traitement par NAT-AZACITIDINE.

Hommes – Grossesse :

- Vous ne devez pas concevoir d'enfant pendant que vous prenez NAT-AZACITIDINE et pendant les 6 mois suivant l'administration de la dernière dose.
- Si votre partenaire sexuelle est une femme, elle ne doit pas devenir enceinte pendant votre traitement par NAT-AZACITIDINE.
- Si, pendant votre traitement avec NAT-AZACITIDINE, votre partenaire sexuelle devient enceinte ou croit l'être, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé.

NAT-AZACITIDINE n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : NAT-AZACITIDINE peut provoquer de la fatigue. Attendez de voir comment vous réagissez à NAT-AZACITIDINE avant d'effectuer des tâches qui nécessitent de la vigilance. Ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines ni d'outils si vous ressentez de la fatigue après avoir pris NAT-AZACITIDINE.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les produits suivant pourraient interagir avec NAT-AZACITIDINE :

- Il n'y a aucune interaction médicamenteuse connue avec NAT-AZACITIDINE.

Comment prendre NAT-AZACITIDINE :

- NAT-AZACITIDINE vous sera administré par un professionnel de la santé. Après avoir été mélangé à de l'eau stérile, NAT-AZACITIDINE formera une suspension qui pourra vous être injectée par voie sous-cutanée (sous la peau).
- Avant de vous administrer NAT-AZACITIDINE, votre professionnel de la santé vous donnera un autre médicament pour prévenir les nausées et les vomissements.
- Vous recevrez NAT-AZACITIDINE tous les jours pendant 7 jours consécutifs, suivi d'une période de repos de 21 jours (3 semaines). Ce « cycle de traitement » pourrait vous être administré au moins 6 fois.

Dose habituelle :

- La dose usuelle chez l'adulte est de 75 mg/ m². Cela signifie que la quantité de NAT-AZACITIDINE qui vous sera administrée sera calculée selon votre taille et votre poids.
- Votre professionnel de la santé pourrait modifier votre dose, arrêter temporairement votre traitement ou y mettre un terme. Cela pourrait se produire si vous présentez certains effets secondaires. Votre médecin vérifiera l'évolution de votre état et pourrait modifier la dose, au besoin.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez reçu une trop grande quantité de NAT-AZACITIDINE, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous croyez avoir omis une dose de NAT-AZACITIDINE, avisez immédiatement votre professionnel de la santé.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à NAT-AZACITIDINE?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez NAT-AZACITIDINE. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires sont généralement plus fréquents durant les deux premiers cycles de traitement. Ils peuvent devenir moins fréquents à mesure que le traitement avance.

- Constipation, diarrhée, nausées, vomissements
- Perte d'appétit
- Maux de ventre
- Indigestion
- Ulcères dans la bouche ou sur la langue
- Perte de poids
- Fièvre
- Douleur au nez ou à la gorge
- Douleur à la gorge et au larynx
- Infection du nez et de la gorge ou mal de gorge, douleur ou écoulement du nez ou des sinus
- Douleur thoracique
- Essoufflement (parfois lors des mouvements)
- Sensation de fatigue
- Léthargie
- Sensation générale de malaise
- Ecchymose (bleu), rougeur de la peau, éruption cutanée, démangeaisons, enflure, induration, changement de la couleur de la peau, douleur ou réaction cutanée au point d'injection (à l'endroit où l'aiguille est insérée sous la peau)
- Ecchymose, éruption cutanée, taches rouges ou violacées sous la peau
- Démangeaisons
- Perte de cheveux
- Douleurs articulaires et musculaires
- Étourdissements
- Maux de tête
- Anxiété
- Confusion
- Troubles du sommeil
- Feux sauvages (infection virale)
- Hausse ou baisse de la tension artérielle

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Infection : fièvre et frissons, nausées, vomissements, diarrhée, sensation générale de malaise		✓	
Problèmes sanguins, notamment : Anémie (faible nombre de globules rouges) : fatigue, manque d'énergie, pâleur, douleur thoracique, essoufflement, palpitations, faiblesse Neutropénie (faible nombre de globules blancs) : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs, symptômes ressemblant à ceux de la grippe Thrombocytopénie (faible nombre de plaquettes) : ecchymoses (bleus) inattendues de toutes tailles, tendance à saigner plus longtemps en cas de blessure, pâleur, fatigue, faiblesse		✓	
COURANT			
Pneumonie (infection des poumons) : toux, fièvre, essoufflement, douleur thoracique		✓	
Infection urinaire : besoin fréquent d'uriner, douleur ou brûlure à la miction, urine brouillée ou nauséabonde, fièvre, frissons	✓		
Sepsis (infection du sang) : fièvre ou étourdissements, frissons, température corporelle élevée ou très basse, faible quantité ou absence d'urine, pression artérielle basse, palpitations, respiration rapide, battements cardiaques rapides		✓	
Hypokaliémie (faible taux de potassium dans le sang) : faiblesse musculaire, spasmes musculaires, crampes, constipation, impression que le coeur saute des battements ou palpitations, fatigue, picotements ou engourdissements		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Hémorragie (saignement dans diverses parties du corps, notamment le tube digestif, le cerveau, les yeux et la peau) : vomissements de sang, selles noires et poisseuses, saignement du rectum, douleur abdominale, saignement des gencives ou dans la bouche, hémorroïdes saignantes, convulsions, perte de conscience, maux de tête intenses, saignement de nez, taches rouges dans le blanc de l'oeil, ecchymose (bleu) ou petits points rouges sur la peau, présence de sang dans l'urine			✓
PEU COURANT			
Réaction allergique : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, nausées (maux de cœur) et vomissements, démangeaisons, urticaire ou éruption cutanée, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			✓
TRÈS RARE			
Syndrome de lyse tumorale (mort rapide et soudaine de cellules cancéreuses causée par le traitement) : nausées, essoufflement, battements cardiaques irréguliers, absence de mictions (vous n'urinez plus), urine trouble, spasmes ou contractions musculaires, faiblesse musculaire, fatigue, douleurs articulaires		✓	
Nécrose au point d'injection (mort des cellules et des tissus au point d'injection) : peau de couleur brun foncé ou noire, rougeurs, enflure, douleur, changements dans la couleur de la peau, ulcères, ampoules ou taches noires sur la peau, fatigue, étourdissements		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Fasciite nécrosante (une grave infection bactérienne de la peau et des tissus mous pouvant menacer le pronostic vital) : présence de zones rouges, chaudes, enflées ou très douloureuses sur la peau, ulcères, ampoules, taches noires sur la peau, changements dans la couleur de la peau, fatigue, étourdissements			✓
Pyodermite gangréneuse (une maladie rare de la peau) : ulcérations extensives douloureuses, généralement sur les jambes		✓	
Coma hépatique (perte de conscience causée par de graves troubles du foie) : somnolence, tremblements, jaunissement de la peau et du blanc des yeux (jaunisse), ballonnements abdominaux, tendance aux ecchymoses (bleus)			✓
Insuffisance rénale : enflure des jambes et des pieds, douleur au dos, difficulté à uriner, soif accrue, pouls rapide, étourdissements et nausées, vomissements ou diminution de l'appétit, confusion, agitation ou fatigue			✓
Syndrome de différenciation (libération rapide de cellules immunitaires par les cellules cancéreuses) : difficulté à respirer, douleurs thoraciques, toux, fièvre, éruption cutanée, enflure, gain de poids rapide, pression artérielle basse, sensation de tête légère			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conserver à 15 °C à 30 °C.

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

Pour en savoir plus sur NAT-AZACITIDINE :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.natcopharma.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-296-9329.

Le présent dépliant a été rédigé par Natco Pharma (Canada) Inc.

Dernière révision : 16 janvier 2023