

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Azacitidin Accord 25 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Injektionssuspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

100 mg/Durchstechflasche:

Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Azacitidin. Nach der Rekonstitution enthält jeder ml Suspension 25 mg Azacitidin.

150 mg/Durchstechflasche:

Jede Durchstechflasche enthält 150 mg Azacitidin. Nach der Rekonstitution enthält jeder ml Suspension 25 mg Azacitidin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionssuspension.

Weißes lyophilisiertes Pulver oder Kuchen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Azacitidin Accord ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten, die für eine Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (HSZT) nicht geeignet sind und eines der folgenden Krankheitsbilder aufweisen:

- myelodysplastische Syndrome (MDS) mit intermediärem Risiko 2 oder hohem Risiko nach *International Prognostic Scoring System* (IPSS),
- chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML) mit 10-29% Knochenmarkblasten ohne myeloproliferative Störung,
- akute myeloische Leukämie (AML) mit 20-30% Blasten und Mehrlinien-Dysplasie gemäß Klassifikation der *World Health Organisation* (WHO),
- AML mit > 30% Knochenmarkblasten gemäß WHO-Klassifikation.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Azacitidin Accord sollte unter Aufsicht eines Arztes eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Anwendung chemotherapeutischer Arzneimittel verfügt. Die Patienten sollten eine Prämedikation mit Antiemetika gegen Übelkeit und Erbrechen erhalten.

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis für den ersten Behandlungszyklus beträgt für alle Patienten, unabhängig von den hämatologischen Ausgangswerten, 75 mg/m² Körperoberfläche, subkutan injiziert, täglich über 7 Tage, gefolgt von einer Behandlungspause von 21 Tagen (28-tägiger Behandlungszyklus).

Es wird empfohlen, dass die Patienten mindestens 6 Behandlungszyklen erhalten. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie der Patient davon profitiert, oder bis eine Progression der Erkrankung eintritt.

Die Patienten sind im Hinblick auf das hämatologische Ansprechen bzw. auf die hämatologische und renale Toxizität zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4); möglicherweise muss, wie im Folgenden beschrieben, der Beginn des nächsten Zyklus verschoben bzw. die Dosis reduziert werden.

Azacitidin Accord darf nicht mit oralem Azacitidin ausgetauscht werden aufgrund der Unterschiede bezüglich Exposition, Dosis und Einnahmeplan zwischen oralem Azacitidin und injizierbarem Azacitidin. Medizinischem Fachpersonal wird empfohlen, die Bezeichnung, Dosis und Art der Anwendung des vorliegenden Arzneimittels zu überprüfen.

Labortests

Vor Beginn der Therapie sowie vor jedem Behandlungszyklus sollten die Leberfunktionswerte sowie Serumkreatinin und Serumbicarbonat bestimmt werden. Vor Beginn der Therapie und nach Bedarf zur Überwachung des Ansprechens und der Toxizität, jedoch mindestens vor jedem Behandlungszyklus, sollte ein großes Blutbild erstellt werden.

Dosisanpassung aufgrund hämatologischer Toxizität

Hämatologische Toxizität ist definiert als die niedrigste Zellzahl (Nadir), die im jeweiligen Zyklus erreicht wird, d.h. wenn die Thrombozytenzahl $\leq 50,0 \times 10^9/l$ und/oder die absolute Neutrophilenzahl (*Absolute Neutrophil Count*, ANC) $\leq 1 \times 10^9/l$ beträgt.

Erholung ist definiert als Anstieg der Zellzahl um mindestens die Hälfte der absoluten Differenz zwischen Nadir und Ausgangswert plus Nadirwert (d. h. Blutbild bei Erholung \geq Nadirwert + $(0,5 \times [\text{Ausgangswert} - \text{Nadirwert}])$) in jenen Zelllinien, bei denen eine hämatologische Toxizität beobachtet wurde.

Patienten, die vor der ersten Behandlung keine verminderten Zellzahlen im Ausgangsblutbild aufweisen (d. h. Leukozytenzahl $\geq 3,0 \times 10^9/l$ und ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ und Thrombozytenzahl $\geq 75,0 \times 10^9/l$):

Falls nach der Behandlung mit Azacitidin Accord eine hämatologische Toxizität beobachtet wird, sollte der nächste Behandlungszyklus verschoben werden, bis sich die Thrombozytenzahl und die ANC erholt haben. Sofern die Erholung innerhalb von 14 Tagen eintritt, ist keine Dosisanpassung erforderlich. Wenn jedoch innerhalb von 14 Tagen keine Erholung eingetreten ist, sollte die Dosis entsprechend der folgenden Tabelle angepasst werden. Nach einer Dosisanpassung sollte zu einer Zyklusdauer von 28 Tagen zurückgekehrt werden.

Nadirwert im Zyklus		Dosis im folgenden Zyklus, wenn innerhalb von 14 Tagen keine Erholung* eingetreten ist (%)
ANC ($\times 10^9/l$)	Thrombozytenzahl ($\times 10^9/l$)	
$\leq 1,0$	$\leq 50,0$	50%
$> 1,0$	$> 50,0$	100%

*Erholung = Werte \geq Nadirwert + $(0,5 \times [\text{Ausgangswert} - \text{Nadirwert}])$

Patienten, die vor der ersten Behandlung verminderte Zellzahlen im Ausgangsblutbild aufweisen (d. h. Leukozytenzahl $< 3,0 \times 10^9/l$ oder ANC $< 1,5 \times 10^9/l$ oder Thrombozytenzahl $< 75,0 \times 10^9/l$):

Wenn der Rückgang der Leukozytenzahl oder ANC oder Thrombozytenzahl nach der Behandlung mit Azacitidin Accord gegenüber dem Ausgangswert $\leq 50\%$ beträgt oder bei einem Rückgang von mehr als 50% mit einer verbesserten Differenzierung einer der Zelllinien einhergeht, sollte der nächste Zyklus nicht verzögert und keine Dosisanpassung vorgenommen werden.

Wenn der Rückgang der Leukozytenzahl oder der ANC oder der Thrombozytenzahl gegenüber dem Ausgangswert mehr als 50% beträgt und keine Verbesserung der Zellliniendifferenzierung festzustellen ist, sollte der nächste Behandlungszyklus mit Azacitidin Accord verschoben werden, bis sich die Thrombozytenzahl und die ANC erholt haben. Sofern die Erholung innerhalb von 14 Tagen eintritt, ist keine Dosisanpassung erforderlich. Wenn jedoch innerhalb von 14 Tagen keine Erholung eingetreten ist, sollte die Zelldichte im Knochenmark bestimmt werden. Beträgt diese $> 50\%$, sollte keine Dosisanpassung vorgenommen werden. Wenn die Zelldichte im Knochenmark $\leq 50\%$ beträgt, sollte die Behandlung verschoben und die Dosis entsprechend der folgenden Tabelle reduziert werden:

Zelldichte im Knochenmark	Dosis im folgenden Zyklus, wenn innerhalb von 14 Tagen keine Erholung eingetreten ist (%)	
	Erholung* \leq 21 Tage	Erholung* $>$ 21 Tage
15-50%	100%	50%
$< 15\%$	100%	33%

*Erholung = Werte \geq Nadirwert + (0,5 x [Ausgangswert – Nadirwert])

Nach einer Dosisanpassung sollte mit dem nächsten Zyklus zu einer Zyklusdauer von 28 Tagen zurückgekehrt werden.

Spezielle Populationen

Ältere Patienten

Für ältere Patienten wird keine spezielle Dosisanpassung empfohlen. Da ältere Patienten häufiger eine eingeschränkte Nierenfunktion aufweisen, kann eine Überwachung der Nierenfunktion angebracht sein.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Azacitidin kann bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ohne initiale Dosisanpassung verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.2). Bei einem unklaren Absinken des Serumbicarbonatspiegels auf weniger als 20 mmol/l sollte die Dosis im nächsten Zyklus um 50% reduziert werden. Falls eine unklare Erhöhung des Serumkreatinins oder des Stickstoffs aus dem Blutharnstoff (*blood urea nitrogen*, BUN) auf das ≥ 2 -fache der Ausgangswerte und über den oberen Normalwert (*upper limit of normal*, ULN) eintritt, sollte der nächste Zyklus so lange verzögert werden, bis die Werte in den Normalbereich oder auf das Ausgangsniveau zurückkehren. Die Dosis sollte in diesem Fall im nächsten Behandlungszyklus um 50% reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Es wurden keine speziellen Studien an Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt (siehe Abschnitt 4.4). Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen sollten engmaschig auf unerwünschte Ereignisse überwacht werden. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wird vor Beginn der Behandlung keine spezielle Anpassung der Anfangsdosis empfohlen; anschließende Dosisanpassungen sollten sich an den hämatologischen Laborwerten orientieren. Bei Patienten mit fortgeschrittenen malignen Lebertumoren ist Azacitidin Accord kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Azacitidin bei Kindern im Alter von 0 bis 17 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Rekonstituiertes Azacitidin Accord wird subkutan in den Oberarm, Oberschenkel oder Bauch injiziert. Die Injektionsstelle ist jedes Mal zu wechseln. Neue Injektionen sollten mindestens 2,5 cm entfernt von der vorherigen Injektionsstelle und niemals in Bereiche injiziert werden, in denen die Haut empfindlich, gerötet oder verhärtet ist oder Hämatome aufweist.

Nach der Rekonstitution darf die Suspension nicht gefiltert werden. Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Fortgeschrittene maligne Lebertumoren (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hämatologische Toxizität

Die Behandlung mit Azacitidin führt, insbesondere während der ersten 2 Zyklen, zu Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie (siehe Abschnitt 4.8). Falls erforderlich sollte zur Überwachung des Ansprechens und der Toxizität, jedoch mindestens vor jedem Behandlungszyklus, ein großes Blutbild erstellt werden. Nach Anwendung der für den ersten Zyklus empfohlenen Dosis sollte in den folgenden Zyklen eine Dosisreduktion oder ein Aufschieben des nächsten Zyklus entsprechend den Nadirwerten und dem hämatologischen Ansprechen erfolgen (siehe Abschnitt 4.2). Die Patienten sollten angewiesen werden, Fieberepisoden sofort zu berichten. Patienten und Ärzten wird außerdem geraten, auf Symptome von Blutungen zu achten.

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine speziellen Studien an Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. Bei Patienten mit hoher Tumorlast infolge einer Metastasierung wurden Fälle von fortschreitendem hepatischem Koma und Tod unter Behandlung mit Azacitidin berichtet, insbesondere bei Patienten mit einem Albuminausgangswert im Serum von < 30 g/l. Azacitidin ist bei Patienten mit fortgeschrittenen malignen Lebertumoren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten, die mit intravenös angewendetem Azacitidin in Kombination mit anderen chemotherapeutischen Substanzen behandelt wurden, wurde über renale Anomalien berichtet, die von erhöhten Serumkreatininspiegeln bis zu Nierenversagen und Tod reichten. Darüber hinaus kam es bei 5 Personen mit chronischer myeloischer Leukämie (CML), die mit Azacitidin und Etoposid behandelt wurden, zu einer renalen tubulären Azidose, definiert als Abfall des Bicarbonats im Serum auf < 20 mmol/l, einhergehend mit einer Alkalisierung des Harns und einer Hypokaliämie (Serumkalium < 3 mmol/l). Bei einem unklaren Abfall des Serumbicarbonats (< 20 mmol/l) oder einer Erhöhung des Serumkreatinins oder Blutharnstoff-Stickstoffs sollte eine Dosisreduktion erfolgen oder der nächste Zyklus hinausgezögert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten sollten angewiesen werden, Oligurie und Anurie sofort dem Arzt mitzuteilen.

Wenngleich in Bezug auf die Häufigkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen zwischen Personen mit normaler Nierenfunktion und solchen mit Nierenfunktionsstörung keine klinisch bedeutsamen Unterschiede festgestellt wurden, sollten Patienten mit Nierenfunktionsstörung engmaschig auf Toxizität überwacht werden, da Azacitidin und/oder dessen Metaboliten primär über die Nieren ausgeschieden werden (siehe Abschnitt 4.2).

Labortests

Vor Beginn der Therapie sowie vor jedem Behandlungszyklus sollten die Leberfunktions-, Serumkreatinin- und Serumbicarbonatwerte bestimmt werden. Vor Beginn der Therapie und soweit erforderlich zur Überwachung des Ansprechens und der Toxizität, jedoch mindestens vor jedem Behandlungszyklus, sollte ein großes Blutbild erstellt werden, siehe auch Abschnitt 4.8.

Herz- und Lungenerkrankungen

Patienten mit anamnestisch bekannter schwerer dekompensatorischer Herzinsuffizienz, klinisch instabiler Herzerkrankung oder Lungenerkrankungen wurden von den pivotalen Zulassungsstudien (AZA PH GL 2003 CL 001 und AZA-AML-001) ausgeschlossen, so dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Azacitidin bei diesen Patienten nicht nachgewiesen sind. Neuere Daten aus einer klinischen Studie an Patienten mit bekannter kardiovaskulärer oder pulmonaler Erkrankung zeigten unter Azacitidin eine signifikant erhöhte Inzidenz kardialer Ereignisse (siehe Abschnitt 4.8). Wenn Azacitidin solchen Patienten verordnet wird, ist daher Vorsicht geboten. Kardiopulmonale Untersuchungen vor und während der Behandlung sollten erwogen werden.

Nekrotisierende Faszitis

Bei Patienten, die mit Azacitidin behandelt wurden, wurden Fälle von nekrotisierender Faszitis, darunter auch Fälle mit tödlichem Verlauf, berichtet. Bei Patienten, die eine nekrotisierende Faszitis entwickeln, ist die Therapie mit Azacitidin abzusetzen und umgehend eine entsprechende Behandlung einzuleiten.

Tumorlyse-Syndrom

Das Risiko für ein Tumorlyse-Syndrom besteht bei Patienten mit einer hohen Tumorlast vor Behandlungsbeginn. Diese Patienten sind engmaschig zu überwachen und es müssen geeignete Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.

Differenzierungssyndrom

Bei Patienten, die injizierbares Azacitidin erhielten, wurden Fälle eines Differenzierungssyndroms (auch bekannt als Retinsäuresyndrom) berichtet. Das Differenzierungssyndrom kann tödlich sein. Symptome und klinische Befunde umfassen Atemstörung, Lungeninfiltrate, Fieber, Ausschlag, Lungenödem, peripheres Ödem, schnelle Gewichtszunahme, Pleuraerguss, Perikarderguss, Hypotonie und Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.8). Bei ersten Anzeichen oder Symptomen eines Differenzierungssyndroms sollten eine Behandlung mit hochdosierten intravenösen Kortikosteroiden und eine hämodynamische Überwachung in Erwägung gezogen werden. Eine Unterbrechung der Behandlung mit injizierbarem Azacitidin sollte bis zum Abklingen der Symptome in Betracht gezogen werden. Bei Wiederaufnahme der Behandlung ist Vorsicht geboten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auf Grundlage von *in-vitro*-Daten scheint die Metabolisierung von Azacitidin nicht durch Cytochrom-P450-Isoenzyme (CYP), UDP-Glucuronosyltransferasen (UGT), Sulfotransferasen (SULT) und Glutathiontransferasen (GST) vermittelt zu werden; daher werden Wechselwirkungen *in vivo* in Verbindung mit diesen Stoffwechselenzymen als unwahrscheinlich angesehen.

Klinisch signifikante inhibitorische oder induktive Wirkungen von Azacitidin auf Cytochrom-P450-Enzyme sind unwahrscheinlich (siehe Abschnitt 5.2).

Mit Azacitidin wurden keine speziellen klinischen Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Gebärfähige Frauen müssen während und für mindestens 6 Monate nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Männer sollten angewiesen werden, während der Behandlung kein Kind zu zeugen, und sie müssen während und für mindestens 3 Monate nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine hinreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Azacitidin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien an Mäusen haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Aufgrund der Ergebnisse tierexperimenteller Studien sowie seines Wirkungsmechanismus darf Azacitidin während der Schwangerschaft, insbesondere während des ersten Trimesters, nicht angewendet werden, wenn nicht unbedingt erforderlich. Die Vorteile der Behandlung sollten in jedem Einzelfall gegen die möglichen Risiken für den Fötus abgewogen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Azacitidin/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Aufgrund der potenziell schwerwiegenden Nebenwirkungen bei Säuglingen ist Stillen während der Azacitidin-Therapie kontraindiziert.

Fertilität

Zum Einfluss von Azacitidin auf die Fertilität liegen keine Daten aus Studien am Menschen vor. Bei Tieren wurden bei der Anwendung von Azacitidin unerwünschte Arzneimittelwirkungen in Bezug auf die männliche Fruchtbarkeit dokumentiert (siehe Abschnitt 5.3). Vor Beginn der Behandlung sollten männliche Patienten darauf hingewiesen werden, sich über die Konservierung von Spermien beraten zu lassen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Azacitidin hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Unter der Anwendung von Azacitidin wurde über Fatigue berichtet. Deshalb ist beim Führen eines Fahrzeugs und Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Erwachsene Patienten mit MDS, CMML und AML (20-30% Knochenmarkblasten)

Nebenwirkungen, die möglicherweise oder wahrscheinlich mit der Anwendung von Azacitidin in Zusammenhang stehen, sind bei 97% der Patienten aufgetreten.

Zu den am häufigsten genannten schwerwiegenden Nebenwirkungen in der pivotalen Studie (AZA PH GL 2003 CL 001) zählten febrile Neutropenie (8,0%) und Anämie (2,3%), die auch in den unterstützenden Studien (CALGB 9221 und CALGB 8921) berichtet wurden. Weitere schwerwiegende Nebenwirkungen in diesen 3 Studien waren Infektionen wie neutropenische Sepsis (0,8%) und Pneumonie (2,5%) (in manchen Fällen mit tödlichem Ausgang), Thrombozytopenie (3,5%), Überempfindlichkeitsreaktionen (0,25%) und hämorrhagische Ereignisse (z. B. Hirnblutung [0,5%], gastrointestinale Blutung [0,8%] und intrakranielle Blutung [0,5%]).

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen einer Behandlung mit Azacitidin bestanden in hämatologischen Reaktionen (71,4%) einschließlich Thrombozytopenie, Neutropenie und Leukopenie (in der Regel Grad 3–4), gastrointestinalen Ereignissen (60,6%) einschließlich Übelkeit, Erbrechen (in der Regel Grad 1–2) sowie Reaktionen an der Injektionsstelle (77,1%; in der Regel Grad 1–2).

Erwachsene Patienten ab 65 Jahren mit AML mit > 30% Knochenmarkblasten

Zu den am häufigsten genannten schwerwiegenden Nebenwirkungen ($\geq 10\%$) im Azacitidin-Behandlungsarm der Studie AZA-AML-001 zählten febrile Neutropenie (25,0%), Pneumonie (20,3%) und Pyrexie (10,6%). Weitere, weniger häufig berichtete schwerwiegende Nebenwirkungen im Azacitidin-Behandlungsarm waren Sepsis (5,1%), Anämie (4,2%), neutropenische Sepsis (3,0%), Harnwegsinfektion (3,0%), Thrombozytopenie (2,5%), Neutropenie (2,1%), Zellulitis (2,1%), Schwindel (2,1%) und Dyspnoe (2,1%).

Die am häufigsten berichteten ($\geq 30\%$) Nebenwirkungen einer Behandlung mit Azacitidin waren gastrointestinale Ereignisse, einschließlich Obstipation (41,9%), Übelkeit (39,8%) und Diarrhoe (36,9%; in der Regel Grad 1–2), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, einschließlich Pyrexie (37,7%; in der Regel Grad 1–2), und hämatologische Ereignisse, einschließlich febriler Neutropenie (32,2%) und Neutropenie (30,1%; in der Regel Grad 3–4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der unten stehenden Tabelle 1 sind Nebenwirkungen aus den wichtigsten klinischen Studien bei MDS und AML und der Überwachung nach Markteinführung aufgeführt, die mit der Azacitidin-Behandlung assoziiert waren.

Die Häufigkeiten sind definiert als: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. In der

unten stehenden Tabelle sind die Nebenwirkungen nach der höchsten Häufigkeit angegeben, die in irgendeiner der wichtigsten klinischen Studien beobachtet wurde.

Tabelle 1: Nebenwirkungen bei MDS- bzw. AML-Patienten unter der Behandlung mit Azacitidin (klinische Studien und Erfahrungen nach Markteinführung)

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pneumonie* (einschließlich bakteriell, viral und fungal), Nasopharyngitis	Sepsis* (einschließlich bakteriell, viral und fungal), neutropenische Sepsis*, Infektion der Atemwege (einschließlich der oberen Atemwege und Bronchitis), Harnwegs- infektion, Zellulitis, Divertikulitis, orale Pilzinfektion, Sinusitis, Pharyngitis, Rhinitis, Herpes simplex, Hautinfektion			Nekroti- sierende Fasziitis*
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					Differenzier- ungssyndro- m ^{*,a}
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Febrile Neutropenie*, Neutropenie, Leukopenie, Thrombozyto- penie, Anämie	Panzytopenie*, Knochenmark- versagen			
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfind- lichkeits- reaktionen		
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	Anorexie, Appetit vermindert, Hypokaliämie	Dehydratation		Tumorlyse- Syndrom	
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Verwirrtheit, Angst			
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Kopfschmerzen	Intrakranielle Blutung*, Synkope, Somnolenz, Lethargie			

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Augen- erkrankungen		Blutung im Auge, Bindehaut- blutung			
Herzerkrankun- gen		Perikarderguss	Perikarditis		
Gefäß- erkrankungen		Hypotonie*, Hypertonie, orthostatische Hypotonie, Hämatom			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe, Epistaxis	Pleuraerguss, Belastungs- dyspnoe, pharyngo- laryngeale Schmerzen		Interstitielle Lungen- erkrankung	
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	Diarrhoe, Erbrechen, Obstipation, Übelkeit, abdominelle Schmerzen (einschließlich Oberbauch- und Bauchbe- schwerden)	Gastrointestinale Blutung* (einschließlich Blutungen der Mundschleimhaut) , hämorrhoidale Blutung, Stomatitis, Zahnfleischbluten, Dyspepsie			
Leber- und Gallen- erkrankungen			Leber- versagen*, fortschreiten- des hepatisches Koma		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes	Petechien, Pruritus (einschließlich generalisierter Pruritus), Ausschlag, Ekchymosen	Purpura, Alopezie, Urtikaria, Erythem, makulärer Ausschlag	Akute febrile neutrophile Dermatose, Pyoderma gangraenosu m		Kutane Vaskulitis

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Skelettmuskula- tur-, Bindegewebs- und Knochenerkran- kungen	Arthralgie, muskulo- skelettale Schmerzen (einschließlich Rücken-, Knochen- schmerzen und Schmerzen in den Extremitäten)	Muskelspasmen, Myalgie			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Nierenversagen*, Hämaturie, erhöhtes Serumkreatinin	Renale tubuläre Azidose		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort	Pyrexie*, Fatigue, Asthenie, Brustschmerzen, Erythem an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle (nicht spezifiziert)	Bluterguss, Hämatom, Verhärtung, Ausschlag, Pruritus, Entzündung, Verfärbung, Knötchen und Blutung (an der Injektionsstelle), Unwohlsein, Schüttelfrost, Blutung an der Katheter- Einstichs- telle		Nekrose an der Injektions- stelle	
Untersuchungen	Gewichtsverlust				

*= selten wurde über Fälle mit tödlichem Ausgang berichtet

^a = siehe Abschnitt 4.4

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hämatologische Nebenwirkungen

Zu den in Zusammenhang mit der Azacitidin-Behandlung am häufigsten berichteten ($\geq 10\%$) hämatologischen Nebenwirkungen zählen Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie, febrile Neutropenie und Leukopenie, in der Regel Grad 3 oder 4. Das Risiko für das Auftreten dieser Ereignisse ist während der ersten 2 Zyklen höher; danach treten sie bei Patienten mit erholter hämatologischer Funktion weniger häufig auf. Die meisten hämatologischen Nebenwirkungen waren durch eine routinemäßige Kontrolle des großen Blutbildes, eine verzögerte Azacitidin-Anwendung im nächsten Zyklus, prophylaktische Antibiotikagabe und/oder unterstützende Therapie mit Wachstumsfaktoren (z. B. G-CSF) bei Neutropenie sowie durch geeignete Transfusionen bei Anämie bzw. Thrombozytopenie beherrschbar.

Infektionen

Myelosuppression kann zu Neutropenie und erhöhtem Infektionsrisiko führen. Schwerwiegende Nebenwirkungen wie Sepsis, einschließlich neutropenischer Sepsis und Pneumonie wurden bei Patienten berichtet, die Azacitidin erhielten, in einigen Fällen mit tödlichem Verlauf. Infektionen können durch Gabe von Antiinfektiva und Neutropenie durch eine zusätzliche unterstützende Therapie mit Wachstumsfaktoren (z. B. G-CSF) behandelt werden.

Blutungen

Bei Patienten, die Azacitidin erhalten, kann es zu Blutungen kommen. Schwerwiegende Nebenwirkungen wie gastrointestinale und intrakranielle Blutungen wurden berichtet. Die Patienten sollten auf Symptome einer Blutung hin überwacht werden, insbesondere bei Vorliegen einer vorbestehenden oder behandlungsbedingten Thrombozytopenie.

Überempfindlichkeit

Bei Patienten, die Azacitidin erhielten, wurde über schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Im Fall einer anaphylaktoiden Reaktion muss die Azacitidin-Behandlung unverzüglich abgebrochen und eine geeignete symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

Nebenwirkungen an Haut und Unterhautzellgewebe

Die Mehrzahl der die Haut und das Unterhautzellgewebe betreffenden Nebenwirkungen trat im Bereich der Injektionsstelle auf. Keine dieser Nebenwirkungen führte in den pivotalen Studien zum Absetzen der Behandlung mit Azacitidin oder einer Reduktion der Azacitidin-Dosis. Die Mehrzahl der Nebenwirkungen trat während der ersten 2 Behandlungszyklen auf und ihre Häufigkeit ging in den folgenden Zyklen tendenziell zurück. Subkutane Nebenwirkungen wie Ausschlag/Entzündung/Pruritus an der Injektionsstelle, Ausschlag, Erythem und Hautläsionen können eine begleitende Behandlung, beispielsweise mit Antihistaminika, Kortikosteroiden und nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAIDs), erfordern. Diese Hautreaktionen müssen von Weichteilinfektionen unterschieden werden, die in manchen Fällen an der Injektionsstelle auftreten. Über Weichteilinfektionen, darunter Zellulitis und nekrotisierende Faszitis, die in seltenen Fällen tödlich verlaufen, wurde unter Azacitidin nach der Markteinführung berichtet. Zur klinischen Behandlung infektiöser Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.8 Infektionen.

Gastrointestinale Nebenwirkungen

Die in Zusammenhang mit Azacitidin am häufigsten berichteten gastrointestinalen Nebenwirkungen umfassten Obstipation, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen. Diese Nebenwirkungen wurden symptomatisch mit Antiemetika gegen Übelkeit und Erbrechen, Antidiarrhoika gegen Diarrhoe sowie Laxantien und/oder Stuhlweichmachern gegen Obstipation behandelt.

Renale Nebenwirkungen

Nierenfunktionsstörungen, die von erhöhtem Serumkreatinin und Hämaturie bis zur renalen tubulären Azidose reichten, sowie Nierenversagen und Todesfälle wurden bei Patienten unter Behandlung mit Azacitidin berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Hepatische Nebenwirkungen

Bei Patienten mit hoher Tumorlast infolge einer Metastasierung wurde über Leberversagen, fortschreitendes hepatisches Koma und Tod unter Behandlung mit Azacitidin berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Kardiale Ereignisse

Daten aus einer klinischen Studie, in welcher Patienten mit bekannter kardiovaskulärer oder pulmonaler Erkrankung aufgenommen werden konnten, zeigten bei Patienten mit neu diagnostizierter AML unter Behandlung mit Azacitidin ein erhöhtes Auftreten kardialer Ereignisse (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten

Bei Patienten ≥ 85 Jahre liegen begrenzte Daten zur Sicherheit von Azacitidin vor (in der Studie AZA-AML-001 wurden 14 [5,9%] Patienten ≥ 85 Jahre behandelt).

Kinder und Jugendliche

In der Studie AZA-JMML-001 wurden 28 Kinder und Jugendliche im Alter ab 1 Monat und bis unter 18 Jahren wegen MDS (n = 10) oder juveniler myelomonozytärer Leukämie (JMML) (n = 18) mit Azacitidin behandelt (siehe Abschnitt 5.1).

Bei allen 28 Patienten trat mindestens 1 unerwünschtes Ereignis auf und bei 17 (60,7%) Patienten trat mindestens 1 behandlungsbedingtes Ereignis auf. Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten

Ereignisse in der Gesamtpopulation der Kinder und Jugendlichen waren Fieber, hämatologische Ereignisse wie Anämie, Thrombozytopenie und febrile Neutropenie sowie gastrointestinale Ereignisse wie Obstipation und Erbrechen.

Bei drei (3) Patienten trat ein behandlungsbedingtes Ereignis auf, das zum Behandlungsabbruch führte (Fieber, Krankheitsprogression und Abdominalschmerz).

In der Studie AZA-AML-004 wurden sieben Kinder und Jugendliche (im Alter von zwei bis zwölf Jahren) wegen AML bei molekularem Rezidiv nach der ersten vollständigen Remission [CR1] mit Azacitidin behandelt (siehe Abschnitt 5.1).

Bei allen sieben Patienten trat mindestens ein behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis auf. Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Ereignisse waren Neutropenie, Übelkeit, Leukopenie, Thrombozytopenie, Diarrhoe und erhöhte Alaninaminotransferase (ALT). Bei zwei Patienten trat ein behandlungsbedingtes Ereignis auf, das zu einer Dosisunterbrechung führte (febrile Neutropenie, Neutropenie).

Im Verlauf der klinischen Studie wurden bei der beschränkten Anzahl von Kindern und Jugendlichen, die mit Azacitidin behandelt wurden, keine neuen Sicherheitssignale entdeckt. Das Sicherheitsprofil insgesamt entsprach dem der erwachsenen Patienten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Während der klinischen Studien wurde ein Fall einer Überdosierung mit Azacitidin berichtet. Nach intravenöser Gabe einer Einzeldosis von etwa 290 mg/m² Körperoberfläche, was annähernd dem 4-fachen der empfohlenen Anfangsdosis entspricht, kam es bei einem Patienten zu Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen.

Im Fall einer Überdosierung sollte der Patient mittels geeigneter Blutbilder überwacht werden und eine entsprechende unterstützende Behandlung erhalten. Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung von Azacitidin.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Pyrimidin-Analoga; ATC-Code: L01BC07

Wirkmechanismus

Man nimmt an, dass die antineoplastischen Wirkungen von Azacitidin auf multiplen Mechanismen beruhen, einschließlich einer Zytotoxizität gegen abnorme hämatopoetische Zellen im Knochenmark sowie einer Hypomethylierung der DNA. Die zytotoxischen Wirkungen von Azacitidin könnten auf mehrere Mechanismen, einschließlich der Hemmung der DNA-, RNA- und Proteinsynthese, dem Einbau in RNA und DNA sowie der Aktivierung von DNA-Damage-Pathways, zurückzuführen sein. Nichtproliferierende Zellen sind gegenüber Azacitidin relativ unempfindlich. Der Einbau von Azacitidin in die DNA führt zur Inaktivierung von DNA-Methyltransferasen und damit zu einer Hypomethylierung der DNA. Die DNA-Hypomethylierung von irrtümlich methylierten Genen, die an der normalen Regulation des Zellzyklus, der Zelldifferenzierung und den Apoptose-Pathways beteiligt sind, könnte in Krebszellen zur Re-expression der Gene und zur Wiederherstellung krebssunterdrückender Funktionen führen. Die relative Bedeutung dieser DNA-Hypomethylierung

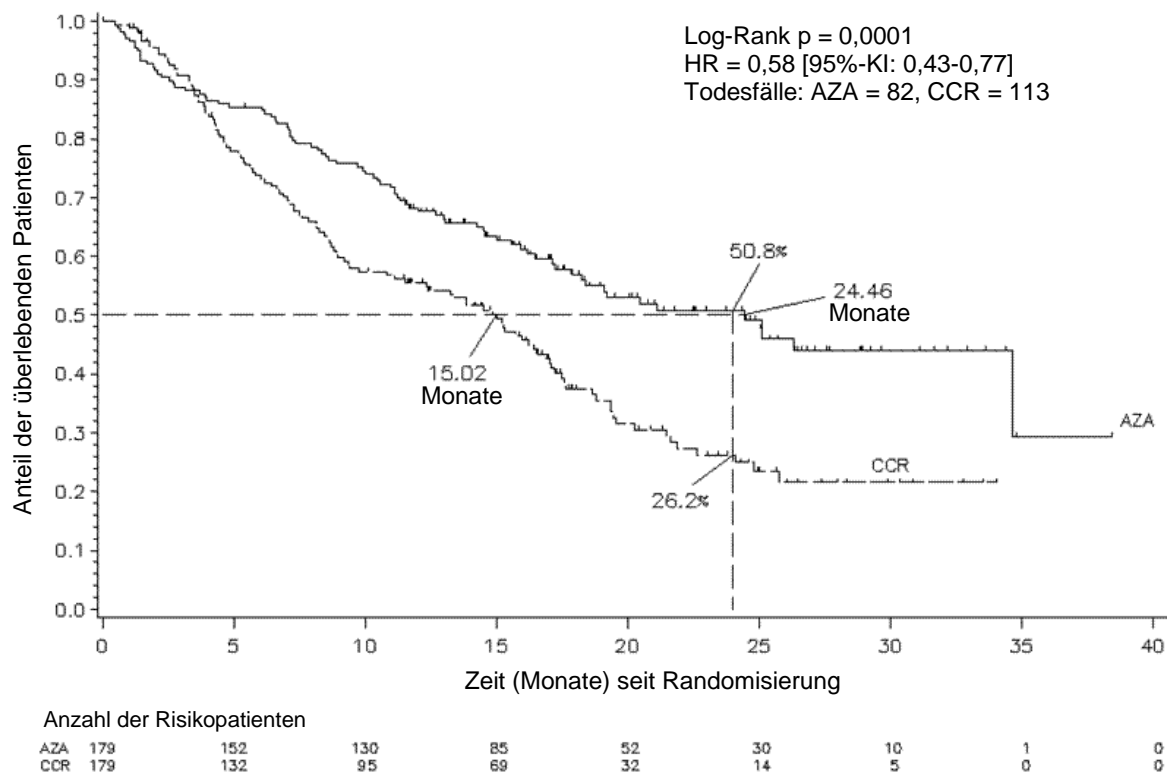
versus Zytotoxizität oder sonstiger Wirkungen von Azacitidin für die klinischen Ergebnisse wurde nicht ermittelt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Erwachsene Patienten (MDS, CMML und AML [20-30% Knochenmarkblasten])

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Azacitidin wurden in einer internationalen, multizentrischen, kontrollierten, offenen, randomisierten Parallelgruppen-Vergleichsstudie der Phase 3 (AZA PH GL 2003 CL 001) an erwachsenen Patienten mit folgenden Erkrankungen untersucht: MDS mit intermediärem Risiko 2 oder hohem Risiko nach dem *International Prognostic Scoring System* (IPSS), refraktäre Anämie mit Blastenexzess (*refractory anaemia with excess of blasts*; RAEB), refraktäre Anämie mit Blastenexzess in Transformation (*refractory anaemia with excess of blasts in transformation*; RAEB-T) und modifizierte chronische myelomonozytäre Leukämie (mCMML), gemäß der French-American-British-Klassifikation (FAB). Gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation werden RAEB-T-Patienten (21-30% Blasten) heute als Patienten mit AML eingestuft. Azacitidin plus optimale unterstützende Maßnahmen (*best supportive care*; BSC) (n = 179) wurden mit konventionellen Therapien (*conventional care regimens*; CCR) verglichen. CCR bestand aus BSC alleine (n = 105), niedrig dosiertem Cytarabin plus BSC (n = 49) oder einer Standard-Induktions-Chemotherapie plus BSC (n = 25). Die Patienten wurden vor der Randomisierung durch ihren Arzt für eine der 3 CCR vorselektiert. Patienten, die nicht in den Azacitidin-Arm randomisiert wurden, erhielten diese vorselektierte Therapie. Eines der Einschlusskriterien war ein ECOG- (*Eastern Cooperative Oncology Group*)-Performance-Status von 0–2. Patienten mit sekundärer MDS waren von der Studie ausgeschlossen. Der primäre Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Azacitidin wurde subkutan in einer Dosierung von 75 mg/m² täglich für 7 Tage, gefolgt von einer Behandlungspause von 21 Tagen (28-tägiger Behandlungszyklus), über eine mediane Anzahl von 9 Zyklen (Spannbreite = 1-39) bzw. im Durchschnitt 10,2 Zyklen angewendet. Das mediane Alter der Intent-to-treat-(ITT-)Population betrug 69 Jahre (Spannbreite 38 bis 88 Jahre).

In der ITT-Analyse mit insgesamt 358 Patienten (179 Azacitidin und 179 CCR) führte die Behandlung mit Azacitidin zu einem medianen Überleben von 24,46 Monaten gegenüber 15,02 Monaten bei der Behandlung mit CCR. Dies entspricht einem Unterschied von 9,4 Monaten, ermittelt mit einem stratifizierten log-rank-Test, p-Wert = 0,0001. Die entsprechende Hazard Ratio (HR) betrug 0,58 (95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,43; 0,77). Die Zwei-Jahres-Überlebensraten betrugen 50,8% unter Azacitidin gegenüber 26,2% unter CCR (p < 0,0001).



LEGENDE: AZA = Azacitidin; CCR = konventionelle Behandlungsregime (*conventional care regimens*); KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio

Der durch Azacitidin erzielte Überlebensvorteil war unabhängig von der im Kontrollarm verwendeten CCR-Alternative (BSC allein, niedrig dosiertes Cytarabin plus BSC oder Standard-Induktions-Chemotherapie plus BSC).

In einer Analyse der zytogenetischen Subgruppen nach IPSS ergaben sich in allen Gruppen (günstige, intermediäre und schlechte Zytogenetik, einschließlich Monosomie 7) vergleichbare Befunde im Hinblick auf das mediane Gesamtüberleben.

Analysen der Alterssubgruppen zeigten für alle Gruppen (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre und ≥ 75 Jahre) einen Anstieg des medianen Gesamtüberlebens.

Die mediane Zeit bis zum Tod oder bis zur Transformation in eine AML betrug bei der Behandlung mit Azacitidin 13,0 Monate gegenüber 7,6 Monaten bei den CCR-Patienten; eine Verbesserung um 5,4 Monate, ermittelt mit einem stratifizierten log-rank-Test p-Wert = 0,0025.

Die Behandlung mit Azacitidin führte darüber hinaus zu einem Rückgang von Zytopenien und deren zugehörigen Symptomen. Die Behandlung mit Azacitidin verringerte die Notwendigkeit von Erythrozyten- und Thrombozytentransfusionen. Von den Patienten in der Azacitidin-Gruppe, die zu Beginn der Studie von Erythrozytentransfusionen abhängig waren, wurden 45,0% im Verlauf der Behandlungsphase transfusionsunabhängig gegenüber 11,4% der Patienten in den zusammengefassten CCR-Gruppen (ein statistisch signifikanter Unterschied [$p < 0,0001$] von 33,6% [95%-KI: 22,4; 44,6]). Bei den Patienten, die von Erythrozytentransfusionen unabhängig wurden, betrug die mediane Dauer der Transfusionsunabhängigkeit 13 Monate in der Azacitidin-Gruppe.

Das Ansprechen wurde vom Prüfarzt oder von einem unabhängigen Untersuchungsausschuss (*Independent Review Committee*, IRC) beurteilt. Die vom Prüfarzt bestimmte Gesamtansprechrate (komplette und partielle Remission) lag bei 29% in der Azacitidin-Gruppe und bei 12% in der gesamten CCR-Gruppe ($p = 0,0001$). Das vom IRC in der Studie AZA PH GL 2003 CL 001 bestimmte Gesamtansprechen (komplette und partielle Remission) betrug 7% (12/179) in der Azacitidin-Gruppe im Vergleich zu 1% (2/179) in der gesamten CCR-Gruppe ($p = 0,0113$). Diese Unterschiede in den Beurteilungen durch den IRC und den Prüfarzt ergeben sich aus den Kriterien der *International Working Group* (IWG), nach denen eine Verbesserung der Zellzahlen im peripheren Blut und deren Aufrechterhaltung über einen Zeitraum von mindestens 56 Tagen erforderlich ist. Auch bei den Patienten, die nach der Behandlung mit Azacitidin keine komplette/partielle Remission erreicht hatten, ließ sich ein Überlebensvorteil nachweisen. Eine (bedeutende oder geringe) hämatologische Verbesserung wurde nach dem Urteil des IRC bei 49% der mit Azacitidin behandelten Patienten im Vergleich zu 29% der gesamten CCR-Patientengruppe erreicht ($p < 0,0001$).

Von den Patienten, die zu Studienbeginn eine oder mehrere zytogenetische Anomalien aufwiesen, war der Prozentanteil mit einem bedeutenden zytogenetischen Ansprechen zwischen der Azacitidin-Gruppe und den zusammengefassten CCR-Gruppen vergleichbar. Ein geringes zytogenetisches Ansprechen war in der Azacitidin-Gruppe (34%) statistisch signifikant häufiger im Vergleich zur kombinierten CCR-Gruppe (10%) ($p = 0,0015$).

Erwachsene Patienten ab 65 Jahren mit AML mit > 30% Knochenmarkblasten

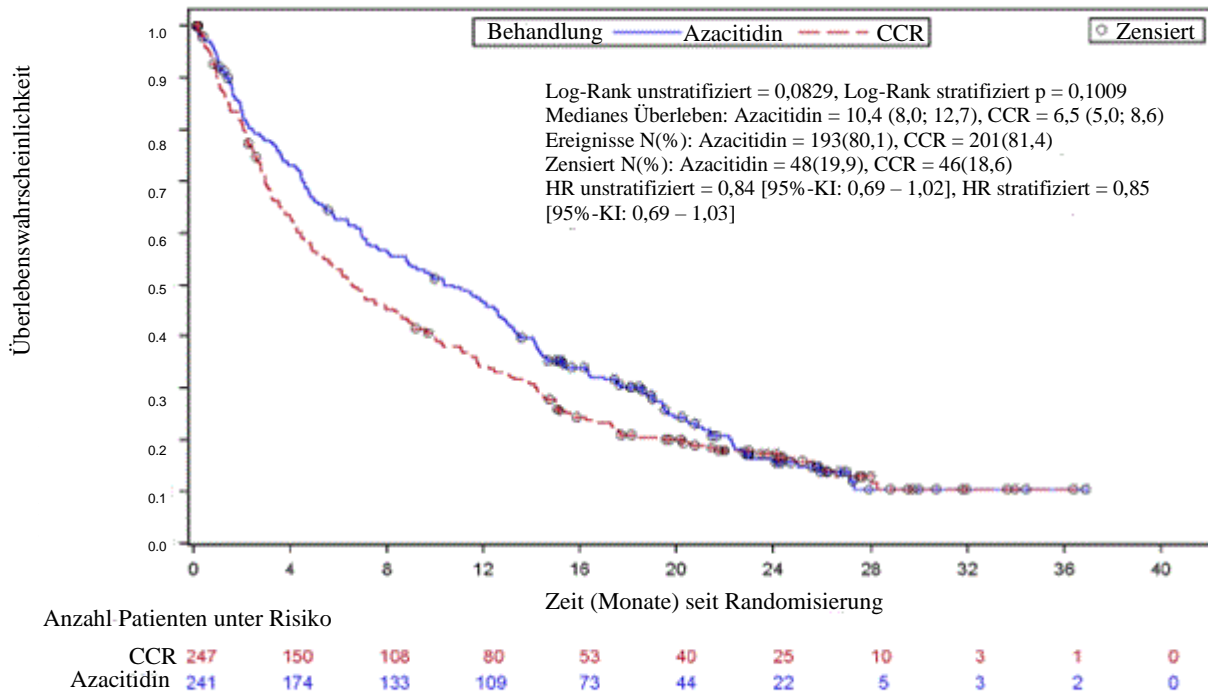
Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse basieren auf dem IIT-Kollektiv der Studie AZA-AML-001 (zugelassenes Anwendungsgebiet siehe Abschnitt 4.1).

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Azacitidin wurden in einer internationalen, multizentrischen, kontrollierten, offenen Parallelgruppenstudie der Phase 3 an Patienten ab 65 Jahren mit neu diagnostizierter de-novo-AML oder sekundärer AML mit > 30% Knochenmarkblasten gemäß WHO-Klassifikation untersucht, die für eine HSZT nicht geeignet waren. Azacitidin plus BSC ($n=241$) wurde mit CCR verglichen. CCR bestand aus BSC alleine ($n=45$), niedrig dosiertem Cytarabin plus BSC ($n=158$) oder einer intensiven Standard-Chemotherapie mit Cytarabin und einem Anthracyclin plus BSC ($n=44$). Die Patienten wurden vor der Randomisierung durch ihren Arzt für eines der drei CCR vorselektiert. Patienten, die nicht in den Azacitidin-Arm randomisiert wurden, erhielten das vorselektierte Regime. Zu den Einschlusskriterien gehörten ein ECOG-Performance-Status von 0-2 sowie das Vorliegen zytogenetischer Anomalien mit intermediärem oder hohem Risiko. Der primäre Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben.

Azacitidin wurde subkutan (SC) in einer Dosierung von 75 mg/m² täglich für 7 Tage, gefolgt von einer Behandlungspause von 21 Tagen (28-tägiger Behandlungszyklus), über eine mediane Anzahl von 6 Zyklen (Spannbreite: 1-28) angewendet. Patienten, die BSC alleine erhielten, wurden über eine mediane Anzahl von 3 Zyklen (Spannbreite: 1-20), Patienten mit niedrig dosiertem Cytarabin über eine mediane Anzahl von 4 Zyklen (Spannbreite: 1-25) und Patienten mit intensiver Standard-Chemotherapie über eine mediane Anzahl von 2 Zyklen (Spannbreite: 1-3, Induktionszyklus plus 1 oder 2 Konsolidierungszyklen) behandelt.

Die Azacitidin- und CCR-Gruppen waren hinsichtlich individueller Parameter bei Behandlungsbeginn vergleichbar. Das mediane Alter der Studienteilnehmer betrug 75,0 Jahre (Spannbreite: 64-91 Jahre), 75,2% waren Kaukasier und 59,0% waren Männer. Bei Behandlungsbeginn wurden gemäß der WHO-Klassifikation 60,7% der Fälle als AML ohne anderweitige Klassifikation, 32,4% als AML mit myelodysplasie-assoziierte Veränderungen, 4,1% als Therapie-assoziierte myeloische Neoplasien und 2,9% als AML mit wiederkehrenden genetischen Anomalien klassifiziert.

In der ITT-Analyse mit insgesamt 488 Patienten (241 Azacitidin und 247 CCR) führte die Behandlung mit Azacitidin zu einem medianen Überleben von 10,4 Monaten gegenüber 6,5 Monaten unter der Behandlung mit CCR. Dies entspricht einem Unterschied von 3,8 Monaten, mit einem mittels stratifizierten Log-Rank-Tests ermittelten p-Wert von 0,1009 (zweiseitig). Die Hazard Ratio für den Behandlungseffekt betrug 0,85 (95%-KI = 0,69; 1,03). Die Ein-Jahres-Überlebensraten betrugen 46,5% unter Azacitidin gegenüber 34,3% unter CCR.



beurteilt. Die vom IRC bestimmte Gesamtansprechrate (komplette Remission [CR] + komplette Remission mit unvollständiger Erholung des Blutbildes [*complete remission with incomplete blood count recovery*; CRi]) lag bei 27,8% in der Azacitidin-Gruppe und bei 25,1% in der gesamten CCR-Gruppe ($p = 0,5384$). Bei Patienten, die CR oder CRi erreichten, lag die mediane Remissionsdauer unter Azacitidin bei 10,4 Monaten (95%-KI = 7,2; 15,2) und unter CCR bei 12,3 Monaten (95%-KI = 9,0; 17,0). Ein Überlebensvorteil wurde für Azacitidin im Vergleich zu CCR auch bei Patienten belegt, die keine komplette Remission erreicht hatten.

Die Behandlung mit Azacitidin bewirkte eine Verbesserung der Zellzahlen im peripheren Blut und führte zu einem verminderten Bedarf an Erythrozyten- und Thrombozytentransfusionen. Ein Patient galt bei Behandlungsbeginn als Erythrozyten- oder Thrombozyten-transfusionsabhängig, wenn er in den 56 Tagen (8 Wochen) vor oder am Tag der Randomisierung mindestens eine Erythrozyten- bzw. Thrombozytentransfusion erhalten hatte. Ein Patient galt während der Behandlungsphase als Erythrozyten- bzw. Thrombozyten-transfusionsunabhängig, wenn er während eines Zeitraums von 56 aufeinanderfolgenden Tagen während des Berichtszeitraums keine Erythrozyten- bzw. Thrombozytentransfusionen erhalten hat.

Von den Patienten in der Azacitidin-Gruppe, die bei Behandlungsbeginn Erythrozyten-transfusionsabhängig waren, wurden 38,5% (95%-KI = 31,1; 46,2) während der Behandlungsphase Erythrozyten-transfusionsunabhängig, im Vergleich zu 27,6% (95%-KI = 20,9; 35,1) der Patienten in der gesamten CCR-Gruppe. Bei den Patienten, die bei Behandlungsbeginn Erythrozyten-transfusionsabhängig waren und unter der Behandlung transfusionsunabhängig wurden, lag die mediane Dauer der Erythrozyten-Transfusionsunabhängigkeit in der Azacitidin-Gruppe bei 13,9 Monaten und wurde in der CCR-Gruppe nicht erreicht.

Von den Patienten in der Azacitidin-Gruppe, die bei Behandlungsbeginn Thrombozyten-transfusionsabhängig waren, wurden 40,6% (95%-KI = 30,9; 50,8) während der

Behandlungsphase Thrombozyten-transfusionsunabhängig, im Vergleich zu 29,3% (95%-KI = 19,7; 40,4) der Patienten in der gesamten CCR-Gruppe. Bei den Patienten, die bei Behandlungsbeginn Thrombozyten-transfusionsabhängig waren und unter der Behandlung transfusionsunabhängig wurden, lag die mediane Dauer der Thrombozyten-Transfusionsunabhängigkeit in der Azacitidin-Gruppe bei 10,8 Monaten und in der CCR-Gruppe bei 19,2 Monaten.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (*Health-Related Quality of Life*; HRQoL) wurde mithilfe des Fragebogens *European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-C30) erhoben. Die HRQoL-Daten konnten für eine Teilgruppe der gesamten Studienpopulation ausgewertet werden. Obwohl die Auswertung limitierte Aussagekraft besitzt, lassen die vorliegenden Daten darauf schließen, dass es bei den Patienten unter der Behandlung mit Azacitidin zu keiner bedeutsamen Verschlechterung der Lebensqualität kommt.

Kinder und Jugendliche

Die Studie AZA-JMML-001 war eine internationale, multizentrische, offene Phase-2-Studie zur Beurteilung der Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Sicherheit und Aktivität von Azacitidin vor einer HSZT bei Kindern und Jugendlichen mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenem MDS oder JMML. Das primäre Ziel der klinischen Studie war die Beurteilung der Wirkung von Azacitidin auf die Ansprechrate an Tag 28 von Zyklus 3.

Die Patienten (MDS, n = 10, JMML, n = 18, Alter 3 Monate bis 15 Jahre; 71 % männlich) wurden mit Azacitidin 75 mg/m² intravenös täglich an Tag 1 bis 7 eines 28-tägigen Zyklus über mindestens 3 Zyklen und höchstens 6 Zyklen behandelt.

Die Aufnahme in den MDS-Studienarm wurde nach 10 MDS-Patienten wegen mangelnder Wirksamkeit abgebrochen: Bei diesen 10 Patienten wurde kein bestätigtes Ansprechen erfasst.

In den JMML-Studienarm wurden 18 Patienten mit somatischen Mutationen (13 im PTPN11-Gen, 3 im NRAS-Gen und 1 im KRAS-Gen sowie 1 Patient mit klinischer Diagnose einer Neurofibromatose vom Typ 1 [NF-1]) aufgenommen. 16 Patienten absolvierten 3 Therapiezyklen und 5 von ihnen absolvierten 6 Zyklen. Insgesamt zeigten 11 JMML-Patienten ein klinisches Ansprechen an Tag 28 von Zyklus 3 und bei 9 (50 %) von diesen 11 Patienten wurde das klinische Ansprechen bestätigt (3 Patienten mit cCR und 6 Patienten mit cPR). In der Kohorte der mit Azacitidin behandelten JMML-Patienten zeigten 7 (43,8 %) Patienten ein anhaltendes Thrombozytenansprechen (Anzahl $\geq 100 \times 10^9/l$) und 7 (43,8 %) Patienten benötigten bei der HSZT eine Transfusion. Bei 17 von 18 Patienten wurde eine HSZT durchgeführt.

Aufgrund des Studienaufbaus (kleine Patientenanzahl und mehrere Störfaktoren) lässt diese klinische Studie keinen Schluss darüber zu, ob Azacitidin vor einer HSZT das Überlebens-Outcome bei JMML-Patienten verbessert.

Die Studie AZA-AML-004 war eine multizentrische, offene Phase-2-Studie zur Beurteilung der Sicherheit, Pharmakodynamik und Wirksamkeit von Azacitidin bei Kindern und Jugendlichen mit AML bei molekularem Rezidiv nach CR1 im Vergleich zu einer nicht erfolgten Krebsbehandlung.

Sieben Patienten (Altersmedian 6,7 Jahre [Bereich: 2 bis 12 Jahre]; 71,4% männlich) wurden an den Tagen 1 bis 7 jedes 28-tägigen Zyklus für maximal drei Zyklen mit intravenösem Azacitidin 100 mg/m² täglich behandelt.

Bei fünf Patienten wurde an Tag 84 eine minimale Resterkrankung (minimal residual disease, MRD) festgestellt, wobei vier Patienten entweder eine molekulare Stabilisierung (n = 3) oder eine molekulare Verbesserung (n = 1) aufwiesen und ein Patient ein klinisches Rezidiv zeigte. Bei sechs der sieben Patienten (90% [95% KI = 0,4, 1,0]), die mit Azacitidin behandelt wurden, wurde eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) durchgeführt.

Aufgrund der kleinen Stichprobengröße kann die Wirksamkeit von Azacitidin bei Kindern und Jugendlichen mit AML nicht bestimmt werden. Sicherheitsdaten siehe Abschnitt 4.8.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach subkutaner Anwendung einer Einzeldosis von 75 mg/m² wurde Azacitidin rasch resorbiert; 0,5 h nach Gabe (erste Probenahme) wurden im Plasma Spitzenkonzentrationen von 750 ± 403 ng/ml gemessen. Die absolute Bioverfügbarkeit von Azacitidin nach subkutaner gegenüber intravenöser Anwendung (Einzeldosis von 75 mg/m²) betrug auf Grundlage der Fläche unter der Kurve (AUC) etwa 89%.

Die Fläche unter der Kurve und die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) waren nach subkutaner Anwendung von Azacitidin im Dosisbereich von 25 bis 100 mg/m² etwa proportional.

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen betrug nach intravenöser Verabreichung 76 ± 26 l, die systemische Clearance lag bei 147 ± 47 l/h.

Biotransformation

Auf Grundlage von *in-vitro*-Daten scheint die Metabolisierung von Azacitidin nicht durch Cytochrom-P450-Isoenzyme (CYP), UDP-Glucuronosyltransferasen (UGT), Sulfotransferasen (SULT) und Glutathiontransferasen (GST) vermittelt zu werden.

Azacitidin unterliegt einer spontanen Hydrolyse und einer durch Cytidineaminase vermittelten Deaminierung. In humanen Leber-S9-Fractionen erwies sich die Bildung der Metaboliten als NADPH-unabhängig, was darauf schließen lässt, dass der Azacitidin-Metabolismus nicht durch Cytochrom-P450-Isoenzyme vermittelt wird. Eine *In-vitro*-Studie mit Azacitidin in kultivierten humanen Hepatozyten deutet darauf hin, dass Azacitidin in Konzentrationen von 1,0 µM bis 100 µM (d. h. dem bis zu etwa 30-fachen der klinisch erreichbaren Konzentration) keine Induktion von CYP 1A2, 2C19, 3A4 oder 3A5 bewirkt. In Studien, die die Inhibition einer Reihe von P450-Isoenzymen (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A4) untersuchten, haben bis zu 100 µM Azacitidin keine Inhibition verursacht. Daher ist eine CYP-Enzym-Induktion oder -Inhibition durch Azacitidin in klinisch erreichbaren Plasmakonzentrationen unwahrscheinlich.

Elimination

Azacitidin wird nach subkutaner Verabreichung mit einer mittleren Eliminationshalbwertszeit (t_{1/2}) von 41 ± 8 Minuten rasch aus dem Plasma eliminiert. Nach subkutaner Verabreichung von 75 mg/m² Azacitidin einmal täglich über 7 Tage tritt keine Akkumulation auf. Der primäre Eliminationsweg von Azacitidin und/oder dessen Metaboliten ist die Ausscheidung über den Harn. Nach intravenöser und subkutaner Verabreichung von ¹⁴C-markiertem Azacitidin wurden 85 bzw. 50% der gegebenen Radioaktivität im Urin und < 1% in den Fäzes wieder gefunden.

Spezielle Populationen

Auswirkungen einer Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.2), des Geschlechts, des Alters oder der ethnischen Herkunft auf die Pharmakokinetik von Azacitidin wurden nicht speziell untersucht.

Kinder und Jugendliche

In der Studie AZA-JMML-001 wurde an Tag 7 von Zyklus 1 eine pharmakokinetische Analyse bei 10 Kindern und Jugendlichen mit MDS und bei 18 Kindern und Jugendlichen mit JMML durchgeführt (siehe Abschnitt 5.1). Der Altersmedian (Bereich) betrug bei den MDS-Patienten 13,3 (1,9–15) Jahre und bei den JMML-Patienten 2,1 (0,2–6,9) Jahre.

Nach intravenöser Verabreichung einer Dosis von 75 mg/m² erreichte Azacitidin sowohl in der MDS- als auch in der JMML-Population innerhalb von 0,083 Stunden schnell die C_{max}. Bei MDS- bzw. JMML-Patienten lag das geometrische Mittel der C_{max} bei 1797,5 bzw. 1066,3 ng/ml und das

geometrische Mittel der $AUC_{0-\infty}$ bei 606,9 bzw. 240,2 ng·h/ml. Das geometrische mittlere Verteilungsvolumen bei MDS- bzw. JMML-Patienten betrug 103,9 bzw. 61,1 Liter. Die Gesamtplasmaexposition von Azacitidin erschien bei MDS-Patienten höher, jedoch wurde sowohl für die AUC als auch für die C_{max} eine mittlere bis hohe Schwankung zwischen den Patienten beobachtet.

Die geometrische mittlere $t_{1/2}$ lag bei 0,4 bzw. 0,3 Stunden, und die geometrische mittlere Clearance betrug 166,4 bzw. 148,3 l/h bei MDS- bzw. JMML-Patienten.

Die pharmakokinetischen Daten aus der Studie AZA-JMML-001 wurden gepoolt und mit den pharmakokinetischen Daten von 6 erwachsenen Teilnehmern mit MDS verglichen, denen in der Studie AZA-2002-BA-002 75 mg/m² Azacitidin intravenös verabreicht worden war. Der Mittelwert für C_{max} und AUC_{0-t} von Azacitidin war bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten nach der intravenösen Verabreichung ähnlich (2750 ng/ml bzw. 2841 ng/ml und 1025 ng·h/ml bzw. 882,1 ng·h/ml).

In der Studie AZA-AML-004 erfolgte bei sechs der sieben Kinder und Jugendlichen, die mindestens eine messbare pharmakokinetische Konzentration nach der Verabreichung aufwiesen, eine pharmakokinetische Analyse (siehe Abschnitt 5.1). Der Altersmedian (Bereich) der AML-Patienten lag bei 6,7 (2–12) Jahren.

Nach Mehrfachgabe von 100 mg/m² betrug das geometrische Mittel für C_{max} und AUC_{0-tau} in Zyklus 1 Tag 7 1.557 ng/ml bzw. 899,6 ng·h/ml, wobei eine höhere intersubjektvariabilität (CV% von 201,6% bzw. 87,8%) beobachtet wurde. Azacitidin erreichte innerhalb einer mittleren Zeit von 0,090 Stunden nach der intravenösen Verabreichung schnell die C_{max} , und die Konzentration nahm innerhalb einer geometrischen mittleren $t_{1/2}$ von 0,380 Stunden ab. Das geometrische Mittel für Clearance bzw. Verteilungsvolumen betrug 127,2 l/h bzw. 70,2 l.

Die bei Kindern mit AML bei molekularem Rezidiv nach CR1 beobachtete pharmakokinetische (Azacitidin-)Exposition war mit der aus gepoolten Daten ermittelten Exposition bei zehn Kindern mit MDS und 18 Kindern mit JMML sowie auch mit der Azacitidin-Exposition bei Erwachsenen mit MDS vergleichbar.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Nierenfunktionsstörung hat keine wesentliche Auswirkung auf die pharmakokinetische Exposition von Azacitidin nach subkutanen Einzel- und Mehrfachgaben. Nach subkutaner Anwendung einer Einzeldosis von 75 mg/m² waren die mittleren Expositionswerte (AUC und C_{max}) bei Personen mit leichter, mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung gegenüber Personen mit normaler Nierenfunktion um 11–21%, 15–27% bzw. 41–66% erhöht. Die Exposition lag jedoch im gleichen allgemeinen Bereich wie die von Personen mit normaler Nierenfunktion. Azacitidin kann Patienten mit Nierenfunktionsstörung ohne initiale Dosisanpassung verabreicht werden, vorausgesetzt dass diese Patienten auf Toxizität überwacht werden, da Azacitidin und/oder dessen Metaboliten primär über die Nieren ausgeschieden werden.

Pharmakogenomik

Die Auswirkung bekannter Polymorphismen der Cytidin-Deaminase auf den Metabolismus von Azacitidin wurde nicht speziell untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Bakterien- und Säugetierzellsystemen induziert Azacitidin *in vitro* sowohl Genmutationen als auch chromosomale Aberrationen. Die potenzielle Kanzerogenität von Azacitidin wurde an Mäusen und Ratten untersucht. Eine dreimal wöchentlich über einen Zeitraum von 52 Wochen intraperitoneale Anwendung von Azacitidin führte bei weiblichen Mäusen zur Entstehung von Tumoren des hämatopoetischen Systems. Bei Mäusen, die über einen Zeitraum von 50 Wochen Azacitidin intraperitoneal erhielten, wurde eine erhöhte Häufigkeit von Tumoren des lymphoretikulären Systems, der Lunge, der Milchdrüsen und der Haut beobachtet. Eine Kanzerogenitätsstudie an Ratten ergab eine erhöhte Häufigkeit von Hodentumoren.

Frühe Embryotoxizitätsstudien an Mäusen zeigten nach einmaliger intraperitonealer Injektion von Azacitidin während der Organogenese eine intrauterine embryonale Absterberate (erhöhte Resorption) von 44%. Bei Mäusen, die vor oder zum Zeitpunkt der Schließung des harten Gaumens Azacitidin erhielten, wurden Hirnentwicklungsstörungen festgestellt. Bei Ratten führte die Verabreichung von Azacitidin in der Präimplantationsphase zu keinen unerwünschten Arzneimittelwirkungen, aber eine Verabreichung während der Organogenese war eindeutig embryotoxisch. Die fetalen Anomalien während der Organogenese bei Ratten umfassten: Missbildungen des ZNS (Exenzephalie/Enzephalozele), der Gliedmaßen (Mikromelie, Klumpfuß, Syndaktylie, Oligodaktylie) und andere (Mikrophthalmie, Mikrognathie, Gastroschisis, Ödem und Rippenmissbildungen).

Die Verabreichung von Azacitidin an männliche Mäuse vor der Paarung mit unbehandelten weiblichen Mäusen führte während der anschließenden embryonalen und postnatalen Entwicklung zu verminderter Fruchtbarkeit und zu Nachkommensverlusten. Die Behandlung männlicher Ratten bewirkte einen Gewichtsverlust des Hodens und Nebenhodens, eine Reduktion der Spermienzahl und der Trächtigkeitsraten sowie einen Anstieg der embryonalen Missbildungen und der Embryonenverluste bei den begatteten Weibchen (siehe Abschnitt 4.4).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (E421)

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche mit Pulver
3 Jahre

Nach Rekonstitution

Bei Rekonstitution von Azacitidin Accord mit nicht gekühltem Wasser für Injektionszwecke wurde die chemische und physikalische Stabilität des rekonstituierten Arzneimittels für 60 Minuten bei 25 °C und für 8 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen.

Die Haltbarkeit des rekonstituierten Arzneimittels kann durch Rekonstitution mit gekühltem (2 °C bis 8 °C) Wasser für Injektionszwecke verlängert werden. Bei Rekonstitution von Azacitidin Accord mit gekühltem (2 °C bis 8 °C) Wasser für Injektionszwecke wurde die chemische und physikalische Stabilität des rekonstituierten Arzneimittels für 22 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das rekonstituierte Produkt sofort verwendet werden. Für den Fall, dass dieses nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung bis zur Anwendung verantwortlich, die bei Rekonstitution mit nicht gekühltem Wasser für Injektionszwecke 8 Stunden bei 2 °C bis 8 °C bzw. bei Rekonstitution mit gekühltem (2 °C bis 8 °C) Wasser für Injektionszwecke 22 Stunden nicht überschreiten darf.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnete Durchstechflaschen

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Rekonstituierte Suspension

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus farblosem Glas Typ I mit Butylgummi-Stopfen und einem Aluminiumsiegel mit Kunststoffknopf, enthält 100 mg oder 150 mg Azacitidin.

Packungsgrößen:

1 Durchstechflasche mit 100 mg Azacitidin.

1 Durchstechflasche mit 150 mg Azacitidin.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Empfehlungen für die sichere Handhabung

Azacitidin Accord ist ein zytotoxisches Arzneimittel. Deshalb ist, wie bei anderen potenziell toxischen Substanzen, bei der Handhabung und Zubereitung von Azacitidin-Suspensionen Vorsicht geboten. Geeignete Verfahren für die Handhabung und Entsorgung von antineoplastischen Arzneimitteln sind anzuwenden.

Wenn rekonstituiertes Azacitidin mit der Haut in Kontakt gerät, muss der betroffene Bereich unverzüglich und gründlich mit Seife und Wasser gereinigt werden. Bei Kontakt mit Schleimhäuten sind diese gründlich mit Wasser zu spülen.

Anleitung zur Rekonstitution

Azacitidin Accord ist mit Wasser für Injektionszwecke zu rekonstituieren. Die Haltbarkeit des rekonstituierten Arzneimittels kann durch Rekonstitution mit gekühltem (2 °C bis 8 °C) Wasser für Injektionszwecke verlängert werden. Angaben zur Aufbewahrung des rekonstituierten Arzneimittels finden sich weiter unten.

1. Folgendes sollte bereitgelegt werden:
Durchstechflasche(n) mit Azacitidin; Durchstechflasche(n) mit Wasser für Injektionszwecke; nicht-sterile chirurgische Handschuhe; Alkoholtupfer; 5-ml-Injektionsspritze(n) mit Nadel(n).
2. Das entsprechende Volumen Wasser für Injektionszwecke (siehe Tabelle unten) in die Spritze aufziehen und eventuell in der Spritze befindliche Luft entfernen.

Durchstechflasche mit	Volumen Wasser für Injektionszwecke	Endkonzentration
100 mg	4 ml	25 mg/ml
150 mg	6 ml	25 mg/ml

3. Die Nadel der Spritze mit Wasser für Injektionszwecke durch den Gummistopfen der Azacitidin-Durchstechflasche stechen und das Wasser für Injektionszwecke in die Durchstechflasche injizieren.
4. Nach Entfernen der Spritze und der Nadel die Durchstechflasche kräftig schütteln, bis eine einheitliche trübe Suspension entstanden ist. Nach der Rekonstitution enthält jeder ml der Suspension 25 mg Azacitidin (100 mg/4 ml oder 150 mg/6 ml). Das rekonstituierte Produkt ist eine homogene, trübe Suspension, frei von Agglomeraten. Die Suspension ist zu verwerfen, wenn sie größere Partikel oder Agglomerate aufweist. Die Suspension darf nach der Rekonstitution nicht gefiltert werden, da es sonst zur Entfernung des Wirkstoffs kommen kann. Es ist zu berücksichtigen, dass sich Filter in manchen Adaptern, Chemo-Spikes und geschlossenen Systemen befinden; daher dürfen solche Systeme nicht zur Verabreichung des Arzneimittels nach Rekonstitution verwendet werden.
5. Den Gummistopfen reinigen und eine neue Spritze mit Nadel in die Durchstechflasche einführen. Die Durchstechflasche auf den Kopf drehen und darauf achten, dass sich die Nadelspitze unterhalb des Flüssigkeitspegels befindet. Den Kolben zurückziehen, um die für die

- benötigte Dosis erforderliche Arzneimittelmenge aufzuziehen; dabei darauf achten, die eventuell in der Spritze befindliche Luft zu entfernen. Die Spritze mit der Nadel aus der Durchstechflasche ziehen und die Nadel entsorgen.
6. Danach eine frische subkutane Nadel (empfohlen: 25-Gauge) fest auf die Spritze setzen. Die Nadel vor der Injektion nicht vorspülen, um die Häufigkeit lokaler Reaktionen an der Injektionsstelle zu vermindern.
 7. Falls mehr als 1 Durchstechflasche benötigt wird, alle obigen Schritte für die Zubereitung der Suspension wiederholen. Dosen, für die mehr als 1 Durchstechflasche benötigt wird, müssen zu gleichen Teilen aufgeteilt werden (z. B. Dosis 150 mg = 6 ml, 2 Spritzen mit 3 ml in jeder Spritze). Da ein Teil der Suspension der Durchstechflasche und Nadel zurückbleibt, ist es eventuell nicht möglich, diese komplett aus der Durchstechflasche aufzuziehen.
 8. Unmittelbar vor der Injektion muss der Inhalt der zu verwendenden Spritze resuspendiert werden. Vor der Verabreichung sollte die rekonstituierte Suspension in der Spritze über einen Zeitraum von bis zu 30 Minuten eine Temperatur von ungefähr 20 °C - 25 °C annehmen dürfen. Wenn mehr als 30 Minuten verstrichen sind, ist die Suspension in geeigneter Weise zu entsorgen und eine neue Dosis zuzubereiten. Für die Resuspension ist die Spritze kräftig zwischen den Handflächen hin- und herzurollen, bis eine einheitliche, trübe Suspension entstanden ist. Die Suspension ist zu verwerfen, wenn sie größere Partikel oder Agglomerate aufweist.

Aufbewahrung des rekonstituierten Arzneimittels

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Berechnung der individuellen Dosis

Die Gesamtdosis entsprechend der Körperoberfläche (KOF) kann wie folgt berechnet werden:

$$\text{Gesamtdosis (mg)} = \text{Dosis (mg/m}^2\text{)} \times \text{KOF (m}^2\text{)}$$

Die folgende Tabelle dient lediglich als Beispiel, wie individuelle Azacitidin-Dosen auf Grundlage einer durchschnittlichen KOF von 1,8 m² zu berechnen sind.

<u>Dosis mg/m²</u> <u>(% der</u> <u>empfohlenen</u> <u>Anfangsdosis)</u>	<u>Gesamtdosis</u> <u>bei einer</u> <u>KOF</u> <u>von 1,8 m²</u>	<u>Anzahl der benötigten</u> <u>Durchstechflaschen</u>		<u>Gesamtvolumen</u> <u>der</u> <u>benötigten</u> <u>rekonstituierten</u> <u>Suspension</u>
		100-mg-Durchstechflasche	150-mg-Durchstechflasche	
75 mg/m ² (100%)	135 mg	2 Durchstechflaschen	1 Durchstechflasche	5,4 ml
37,5 mg/m ² (50%)	67,5 mg	1 Durchstechflasche	1 Durchstechflasche	2,7 ml
25 mg/m ² (33%)	45 mg	1 Durchstechflasche	1 Durchstechflasche	1,8 ml

Art der Anwendung

Rekonstituiertes Azacitidin Accord ist subkutan mit einer 25-Gauge-Nadel in den Oberarm, Oberschenkel oder Bauch zu injizieren (Nadel in einem Winkel von 45-90° einstecken).

Dosen von mehr als 4 ml sollten an zwei separaten Stellen injiziert werden.

Die Injektionsstelle ist jedes Mal zu wechseln. Neue Injektionen sollten mindestens 2,5 cm von der vorherigen Injektionsstelle entfernt und niemals in Bereiche injiziert werden, in denen die Haut empfindlich, gerötet oder verhärtet ist oder Hämatome aufweist.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. Februar 2020

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND
DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG
FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND
WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

Laboratori Fundació Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind.
Zona Franca, Barcelona, 08040,
Spanien

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Niederlande

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des

Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Azacitidin Accord 25 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Injektionssuspension
Azacitidin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Azacitidin. Nach der Rekonstitution enthält jeder ml Suspension 25 mg Azacitidin.

Jede Durchstechflasche enthält 150 mg Azacitidin. Nach der Rekonstitution enthält jeder ml Suspension 25 mg Azacitidin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem Mannitol.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Injektionssuspension.

100 mg

150 mg

1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Nur zur einmaligen Anwendung. Die Suspension vor der Anwendung kräftig schütteln.

Subkutane Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch. B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:

SN:

NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT FÜR DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Azacitidin Accord 25 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Injektionssuspension

Azacitidin

Subkutane Anwendung (s.c.)

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

100 mg

150 mg

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Azacitidin Accord 25 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Injektionssuspension Azacitidin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist Azacitidin Accord und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Azacitidin Accord beachten?
3. Wie ist Azacitidin Accord anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Azacitidin Accord aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Azacitidin Accord und wofür wird es angewendet?

Was ist Azacitidin Accord?

Azacitidin Accord ist ein Mittel gegen Krebs, das zu einer Gruppe von Arzneimitteln gehört, die als „Antimetaboliten“ bezeichnet werden. Azacitidin Accord enthält den Wirkstoff ‚Azacitidin‘.

Wofür wird Azacitidin Accord angewendet?

Azacitidin Accord wird bei Erwachsenen, bei denen eine Stammzelltransplantation nicht durchgeführt werden kann, zur Behandlung folgender Erkrankungen angewendet:

- myelodysplastische Syndrome (MDS) mit hohem Risiko.
- chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML).
- akute myeloische Leukämie (AML).

Diese Erkrankungen betreffen das Knochenmark und können daher zu Störungen der normalen Blutzellenbildung führen.

Wie wirkt Azacitidin Accord?

Azacitidin Accord entfaltet seine Wirkung, indem es Krebszellen daran hindert, zu wachsen. Azacitidin wird in das genetische Material der Zellen (die Ribonukleinsäure (RNA) und die Desoxyribonukleinsäure (DNA)) eingebaut. Vermutlich verändert es die Art und Weise, wie die Zellen die Funktion der Gene an- und ausschalten und es greift auch in die Bildung neuer RNA und DNA ein. Diese Wirkungen korrigieren wahrscheinlich Störungen bei der Reifung und dem Wachstum von jungen Blutzellen im Knochenmark, die zu myelodysplastischen Störungen führen, und töten bei Leukämie Krebszellen ab.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie mehr darüber wissen möchten, wie Azacitidin Accord wirkt oder weshalb Ihnen dieses Arzneimittel verschrieben wurde.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Azacitidin Accord beachten?

Azacitidin Accord darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Azacitidin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

- wenn Sie an Leberkrebs in einem fortgeschrittenen Stadium leiden.
- wenn Sie ein Kind stillen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Azacitidin Accord anwenden:

- wenn bei Ihnen die Anzahl der Blutplättchen, der roten oder weißen Blutzellen vermindert ist.
- wenn Sie an einer Nierenerkrankung leiden.
- wenn Sie an einer Lebererkrankung leiden.
- wenn Sie schon einmal eine Herzerkrankung oder einen Herzinfarkt, oder in der Vergangenheit eine Lungenerkrankung hatten.

Azacitidin Accord kann eine schwere Immunreaktion, auch Differenzierungssyndrom genannt, auslösen (siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

Blutuntersuchungen

Vor Beginn der Behandlung mit Azacitidin Accord sowie am Anfang jeder Behandlungsperiode (d.h. eines jeden so genannten „Zyklus“) werden bei Ihnen Blutuntersuchungen durchgeführt. Damit soll überprüft werden, ob die Anzahl Ihrer Blutzellen ausreichend ist und Leber und Nieren bei Ihnen einwandfrei funktionieren.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Azacitidin Accord bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen.

Anwendung von Azacitidin Accord zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden. Der Grund hierfür ist, dass Azacitidin Accord die Wirkung bestimmter anderer Arzneimittel beeinflussen kann, ebenso wie bestimmte andere Arzneimittel die Wirkung von Azacitidin Accord beeinflussen können.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Schwangerschaft

Sie sollten während der Schwangerschaft nicht mit Azacitidin Accord behandelt werden, da es dem Kind schaden könnte.

Wenn Sie eine Frau sind und schwanger werden können, müssen Sie während der Behandlung mit Azacitidin Accord und für 6 Monate nach dem Ende der Behandlung mit Azacitidin Accord eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie während der Behandlung mit Azacitidin Accord schwanger werden.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Stillzeit

Sie dürfen während der Behandlung mit Azacitidin Accord nicht stillen. Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel in die Muttermilch übertritt.

Fortpflanzungsfähigkeit

Männer sollten während der Behandlung mit Azacitidin Accord kein Kind zeugen. Männer müssen während der Behandlung mit Azacitidin Accord und für 3 Monate nach dem Ende der Behandlung mit Azacitidin Accord eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie vor Beginn der Behandlung Spermien konservieren lassen möchten.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Verzichten Sie auf das Führen eines Fahrzeugs und Bedienen von Werkzeugen oder Maschinen, wenn es bei Ihnen zu Nebenwirkungen wie Müdigkeit kommt.

3. Wie ist Azacitidin Accord anzuwenden?

Zu Beginn eines jeden Behandlungszyklus wird Ihnen Ihr Arzt vor der Verabreichung von Azacitidin Accord ein weiteres Arzneimittel zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen geben.

- Die empfohlene Dosis beträgt 75 mg pro m² Körperoberfläche. Der Arzt wählt die für Sie geeignete Dosis dieses Arzneimittels entsprechend Ihrem allgemeinen Gesundheitszustand sowie Ihrer Größe und Ihrem Gewicht aus. Der Arzt wird Ihren Krankheitsverlauf beobachten, und kann, falls erforderlich, die Dosis ändern.
- Azacitidin Accord wird täglich über einen Zeitraum von 1 Woche angewendet, gefolgt von einer Behandlungspause von 3 Wochen. Dieser „Behandlungszyklus“ wird alle 4 Wochen wiederholt. Normalerweise finden mindestens 6 Behandlungszyklen statt.

Dieses Arzneimittel wird Ihnen von einem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal als Injektion unter die Haut (subkutan) im Bereich des Oberschenkels, Bauchs oder Oberarms injiziert.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Benachrichtigen Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

- **Schläfrigkeit, Zittern, Gelbsucht, aufgeblähter Bauch und erhöhte Neigung zu Blutergüssen.** Dies können Symptome von Leberversagen und lebensbedrohlich sein.
- **Anschwellen der Beine und Füße, Rückenschmerzen, vermindertes Wasserlassen, gesteigertes Durstgefühl, schneller Puls, Schwindel und Übelkeit, Erbrechen oder verminderter Appetit und Verwirrtheitsgefühl, Unruhe oder Erschöpfung.** Dies können Symptome von Nierenversagen und lebensbedrohlich sein.
- **Fieber.** Die Ursache könnte eine Infektion aufgrund einer geringen Anzahl weißer Blutzellen sein, welche lebensbedrohlich sein kann.
- **Schmerzen im Brustkorb oder Kurzatmigkeit, möglicherweise in Verbindung mit Fieber.** Die Ursache könnte eine Infektion der Lungen sein, eine so genannte „Lungenentzündung“, und diese kann lebensbedrohlich sein.
- **Blutungen.** Zum Beispiel Blut im Stuhl aufgrund einer Magen- oder Darmblutung oder auch Blutungen im Schädelinneren. Diese Blutungen können Anzeichen für eine niedrige Blutplättchenzahl in Ihrem Blut sein.
- **Atemnot, Schwellung der Lippen, Juckreiz oder Ausschlag.** Die Ursache könnte eine allergische (Überempfindlichkeits-)Reaktion sein.

Weitere Nebenwirkungen sind:

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Verminderte Anzahl roter Blutzellen (Anämie). Eventuell fühlen Sie sich müde und sind blass.
- Verminderte Anzahl weißer Blutzellen. Dies kann mit Fieber einhergehen. Dadurch sind Sie auch anfälliger für Infektionen.
- Niedrige Blutplättchenzahl (Thrombozytopenie). Sie sind anfälliger für Blutungen und Blutergüsse.
- Verstopfung, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen.

- Lungenentzündung.
- Schmerzen im Brustkorb, Kurzatmigkeit.
- Müdigkeit (Erschöpfung).
- Reaktion an der Injektionsstelle wie Rötung, Schmerzen oder eine Hautreaktion.
- Appetitverlust.
- Gelenkschmerzen.
- Bluterguss.
- Ausschlag.
- Rote oder lilafarbene Flecken unter der Haut.
- Bauchschmerzen.
- Juckreiz.
- Fieber.
- Nasen- und Halsentzündung.
- Schwindel.
- Kopfschmerzen.
- Schlafstörungen (Insomnie).
- Nasenbluten (Epistaxis).
- Muskelschmerzen.
- Schwäche (Asthenie).
- Gewichtsverlust.
- Niedriger Kaliumspiegel im Blut.

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Gehirnblutung.
- Bakterielle Infektion des Blutes (Sepsis), möglicherweise infolge einer niedrigen Anzahl weißer Blutzellen.
- Versagen der Knochenmarkfunktion. Als Folge kann es zu einer verminderten Anzahl der roten und weißen Blutzellen sowie der Blutplättchen kommen.
- Eine Art von Blutarmut (Anämie), bei der die Anzahl der roten und weißen Blutzellen sowie der Blutplättchen vermindert ist.
- Harninfektion.
- Eine Virusinfektion, die Fieberbläschen verursacht (Herpes).
- Zahnfleischbluten, Magen- oder Darmblutung, Blutung im Analbereich (blutende Hämorrhoiden), Blutung im Auge, Blutung unter der Haut bzw. Einblutung in die Haut (Hämatom).
- Blut im Urin.
- Mund- oder Zungengeschwüre.
- Veränderung der Haut an der Injektionsstelle. Hierzu zählen Schwellungen, harte Knötchen, Blutergüsse, Einblutungen in die Haut (Hämatom), Ausschläge, Juckreiz und Veränderungen der Hautfarbe.
- Hautrötung.
- Hautinfektion (Zellulitis).
- Infektion von Nase und Hals oder Halsschmerzen.
- Entzündete bzw. laufende Nase oder entzündete Nebenhöhlen (Sinusitis).
- Hoher oder niedriger Blutdruck (Hypertonie oder Hypotonie).
- Kurzatmigkeit bei Bewegung.
- Schmerzen in Hals und Kehlkopf.
- Verdauungsstörungen.
- Teilnahmslosigkeit.
- Allgemeines Unwohlsein.
- Angst.
- Verwirrtheit.
- Haarausfall.
- Nierenversagen.
- Austrocknung (Dehydratation).
- Weiße Beläge auf der Zunge, der Wangeninnenseite und in manchen Fällen am Gaumen, am Zahnfleisch und an den Mandeln (orale Pilzinfektion).

- Ohnmachtsanfall.
- Blutdruckabfall beim Aufstehen (orthostatische Hypotonie), was zu Schwindel bei Lagewechsel vom Liegen zum Stehen oder Sitzen führt.
- Schläfrigkeit, Benommenheit (Somnolenz).
- Blutung wegen eines Katheters.
- Eine Darmerkrankung, die Fieber, Erbrechen und Bauchschmerzen hervorrufen kann (Divertikulitis).
- Flüssigkeitsansammlung um die Lunge (Pleuraerguss).
- Schüttelfrost.
- Muskelkrämpfe.
- Juckende Quaddeln auf der Haut (Nesselsucht).
- Flüssigkeitsansammlung um das Herz (Perikarderguss).

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Allergische (Überempfindlichkeits-)Reaktion.
- Zittern.
- Lebersorgen.
- Große violettfarbene, erhabene, schmerzhaft Hautflecken in Kombination mit Fieber.
- Schmerzhaft Ulzeration der Haut (Pyoderma gangraenosum)
- Entzündung des Herzbeutels (Perikarditis)

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- Trockener Husten.
- Schmerzlose Schwellung der Fingerspitzen (Trommelschlägelfinger).
- Tumorlyse-Syndrom – Stoffwechselkomplikationen, zu denen es während der Krebsbehandlung und manchmal sogar ohne Behandlung kommen kann. Verursacht werden diese Komplikationen von den Produkten absterbender Tumorzellen. Dabei kann es unter anderem zu folgenden Erscheinungen kommen: Veränderungen der Zusammensetzung des Blutes; Anstieg der Kalium-, Phosphat-, Harnsäurekonzentration sowie Abfall der Kalziumkonzentration, welche wiederum zu Veränderungen der Nierenfunktion und Herzfrequenz, zu Krampfanfällen und in manchen Fällen zum Tod führen können.

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Eine sich rasch ausbreitende, die Haut und darunterliegende Gewebe schädigende Infektion der tieferen Hautschichten, die lebensbedrohlich sein kann (nekrotisierende Faszitis).
- Schwere Immunreaktion (Differenzierungssyndrom), die mit Fieber, Husten, Atemstörung, Ausschlag, verminderter Urinmenge, geringem Blutdruck (Hypotonie), Schwellungen der Arme oder Beine und schneller Gewichtszunahme einhergehen kann.
- Entzündung der Blutgefäße in der Haut, die zu einem Ausschlag führen kann (kutane Vaskulitis)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Azacitidin Accord aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett der Durchstechflasche und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für die Aufbewahrung von Azacitidin Accord ist Ihr Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal verantwortlich. Diese sind außerdem für die sachgerechte Zubereitung und Entsorgung von nicht verwendetem Azacitidin Accord zuständig.

Für ungeöffnete Durchstechflaschen dieses Arzneimittels gelten keine besonderen Lagerungsbedingungen.

Zur sofortigen Anwendung

Die Suspension soll nach der Zubereitung innerhalb von 60 Minuten verwendet werden.

Zur späteren Anwendung

Bei Rekonstitution mit nicht gekühltem Wasser für Injektionszwecke muss die Azacitidin Accord-Suspension sofort nach Rekonstitution in den Kühlschrank (2 °C - 8 °C) gestellt werden und kann dort über einen Zeitraum von höchstens 8 Stunden aufbewahrt werden.

Bei Rekonstitution mit gekühltem Wasser (2 °C - 8 °C) für Injektionszwecke muss die Azacitidin Accord-Suspension sofort nach Rekonstitution in den Kühlschrank (2 °C - 8 °C) gestellt werden und kann dort über einen Zeitraum von höchstens 22 Stunden aufbewahrt werden.

Die Suspension sollte vor der Anwendung bis zu 30 Minuten stehen gelassen werden, damit sie sich auf Raumtemperatur (20 °C - 25 °C) erwärmen kann.

Wenn große Teilchen in der Suspension zu sehen sind, sollte sie verworfen werden.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Azacitidin Accord enthält

- Der Wirkstoff ist Azacitidin. Eine Durchstechflasche enthält 100 mg oder 150 mg Azacitidin. Nach Rekonstitution mit 4 ml oder 6 ml Wasser für Injektionszwecke enthält die rekonstituierte Suspension 25 mg/ml Azacitidin.
- Der sonstige Bestandteil ist Mannitol (E421).

Wie Azacitidin Accord aussieht und Inhalt der Packung

Azacitidin Accord ist ein weißes Pulver zur Herstellung einer Injektionssuspension und steht in einer Durchstechflasche aus Glas mit 100 mg oder 150 mg Azacitidin zur Verfügung.

Packungsgrößen

1 Durchstechflasche mit 100 mg Azacitidin.

1 Durchstechflasche mit 150 mg Azacitidin.

Pharmazeutischer Unternehmer

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center,

Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona, Spanien

Hersteller

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.

ul. Lutomierska 50

95-200 Pabianice

Polen

Oder

Laboratori Fundació Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind.
Zona Franca, Barcelona, 08040
Spanien

Oder

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Niederlande

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica Pharmaceutical S.A.

Tel: +30 210 7488 821

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Empfehlungen für die sichere Handhabung

Azacitidin Accord ist ein zytotoxisches Arzneimittel. Deshalb ist, wie bei anderen potenziell toxischen Substanzen, bei der Handhabung und Zubereitung von Azacitidin-Suspensionen Vorsicht geboten. Geeignete Verfahren für die Handhabung und Entsorgung von antineoplastischen Arzneimitteln sind anzuwenden.

Wenn rekonstituiertes Azacitidin mit der Haut in Kontakt gerät, muss der betroffene Bereich unverzüglich und gründlich mit Seife und Wasser gereinigt werden. Bei Kontakt mit Schleimhäuten sind diese gründlich mit Wasser zu spülen.

Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter „Anleitung zur Rekonstitution“ aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Anleitung zur Rekonstitution

Azacitidin Accord ist mit Wasser für Injektionszwecke zu rekonstituieren. Die Haltbarkeit des rekonstituierten Arzneimittels kann durch Rekonstitution mit gekühltem (2 °C - 8 °C) Wasser für

Injektionszwecke verlängert werden. Angaben zur Aufbewahrung des rekonstituierten Arzneimittels finden sich weiter unten.

1. Folgendes sollte bereitgelegt werden:
Durchstechflasche(n) mit Azacitidin; Durchstechflasche(n) mit Wasser für Injektionszwecke; nicht-sterile chirurgische Handschuhe; Alkoholtupfer; 5-ml-Injektionsspritze(n) mit Nadel(n).
2. Das entsprechende Volumen Wasser für Injektionszwecke in die Spritze aufziehen und eventuell in der Spritze befindliche Luft entfernen.

Durchstechflasche mit	Volumen Wasser für Injektionszwecke	Endkonzentration
100 mg	4 ml	25 mg/ml
150 mg	6 ml	25 mg/ml

3. Die Nadel der Spritze mit Wasser für Injektionszwecke durch den Gummistopfen der Azacitidin-Durchstechflasche stechen und das Wasser für Injektionszwecke in die Durchstechflasche injizieren.
4. Nach Entfernen der Spritze und der Nadel die Durchstechflasche kräftig schütteln, bis eine einheitliche trübe Suspension entstanden ist. Nach der Rekonstitution enthält jeder ml der Suspension 25 mg Azacitidin (100 mg/4 ml oder 150 mg/6 ml). Das rekonstituierte Produkt ist eine homogene, trübe Suspension, frei von Agglomeraten. Die Suspension ist zu verwerfen, wenn sie größere Partikel oder Agglomerate aufweist. Die Suspension darf nach der Rekonstitution nicht gefiltert werden, da es sonst zur Entfernung des Wirkstoffs kommen kann. Es ist zu berücksichtigen, dass sich Filter in manchen Adaptern, Chemo-Spikes und geschlossenen Systemen befinden; daher dürfen solche Systeme nicht zur Verabreichung des Arzneimittels nach Rekonstitution verwendet werden.
5. Den Gummistopfen reinigen und eine neue Spritze mit Nadel in die Durchstechflasche einführen. Die Durchstechflasche auf den Kopf drehen und darauf achten, dass sich die Nadelspitze unterhalb des Flüssigkeitspegels befindet. Den Kolben zurückziehen, um die für die benötigte Dosis erforderliche Arzneimittelmenge aufzuziehen; dabei darauf achten, die eventuell in der Spritze befindliche Luft zu entfernen. Die Spritze mit der Nadel aus der Durchstechflasche ziehen und die Nadel entsorgen.
6. Danach eine frische subkutane Nadel (empfohlen: 25-Gauge) fest auf die Spritze setzen. Die Nadel vor der Injektion nicht vorspülen, um die Häufigkeit lokaler Reaktionen an der Injektionsstelle zu vermindern.
7. Falls mehr als 1 Durchstechflasche benötigt wird, alle obigen Schritte für die Zubereitung der Suspension wiederholen. Dosen, für die mehr als 1 Durchstechflasche benötigt wird, sollten zu gleichen Teilen aufgeteilt werden (z. B. Dosis 150 mg = 6 ml, 2 Spritzen mit 3 ml in jeder Spritze). Da ein Teil der Suspension in der Durchstechflasche und Nadel zurückbleibt, ist es eventuell nicht möglich, diese komplett aus der Durchstechflasche aufzuziehen.
8. Unmittelbar vor der Injektion muss der Inhalt der zu verwendenden Spritze resuspendiert werden. Die Temperatur der Suspension sollte zum Zeitpunkt der Injektion etwa 20 °C - 25 °C betragen. Für die Resuspension ist die Spritze kräftig zwischen den Handflächen hin- und herzurollen, bis eine einheitliche, trübe Suspension entstanden ist. Die Suspension ist zu verwerfen, wenn sie größere Partikel oder Agglomerate aufweist.

Aufbewahrung des rekonstituierten Arzneimittels

Zur sofortigen Anwendung:

Die Azacitidin Accord-Suspension kann unmittelbar vor der Anwendung zubereitet und die rekonstituierte Suspension innerhalb von 60 Minuten angewendet werden. Wenn mehr als 60 Minuten verstrichen sind, ist die rekonstituierte Suspension in geeigneter Weise zu entsorgen und eine neue Dosis zuzubereiten.

Zur späteren Anwendung:

Bei Rekonstitution mit nicht gekühltem Wasser für Injektionszwecke muss die rekonstituierte Suspension sofort nach Rekonstitution in den Kühlschrank (2 °C - 8 °C) gestellt werden und kann dort

über einen Zeitraum von höchstens 8 Stunden aufbewahrt werden. Falls die Aufbewahrungszeit im Kühlschrank 8 Stunden überschritten hat, ist die Suspension in geeigneter Weise zu entsorgen und eine neue Dosis zuzubereiten.

Bei Rekonstitution mit gekühltem (2 °C - 8 °C) Wasser für Injektionszwecke muss die rekonstituierte Suspension sofort nach Rekonstitution in den Kühlschrank (2 °C - 8 °C) gestellt werden und kann dort über einen Zeitraum von höchstens 22 Stunden aufbewahrt werden. Falls die Aufbewahrungszeit im Kühlschrank 22 Stunden überschritten hat, ist die Suspension in geeigneter Weise zu entsorgen und eine neue Dosis zuzubereiten.

Vor der Verabreichung sollte die rekonstituierte Suspension in der Spritze über einen Zeitraum von bis zu 30 Minuten eine Temperatur von ungefähr 20 °C - 25 °C annehmen dürfen. Wenn mehr als 30 Minuten verstrichen sind, ist die Suspension in geeigneter Weise zu entsorgen und eine neue Dosis zuzubereiten.

Berechnung der individuellen Dosis

Die Gesamtdosis entsprechend der Körperoberfläche (KOF) kann wie folgt berechnet werden:

$$\text{Gesamtdosis (mg)} = \text{Dosis (mg/m}^2\text{)} \times \text{KOF (m}^2\text{)}$$

Die folgende Tabelle dient lediglich als Beispiel, wie individuelle Azacitidin-Dosen auf Grundlage einer durchschnittlichen KOF von 1,8 m² zu berechnen sind.

<u>Dosis mg/m²</u> <u>(% der</u> <u>empfohlenen</u> <u>Anfangsdosis)</u>	<u>Gesamtdosis</u> <u>bei einer</u> <u>KOF</u> <u>von 1,8 m²</u>	<u>Anzahl der benötigten Durchstechflaschen</u>		<u>Gesamtvolumen</u> <u>der benötigten</u> <u>rekonstituierten</u> <u>Suspension</u>
		<u>100-mg-</u> <u>Durchstechflasche</u>	<u>150-mg-</u> <u>Durchstechflasche</u>	
75 mg/m ² (100%)	135 mg	2 Durchstechflaschen	1 Durchstechflasche	5,4 ml
37,5 mg/m ² (50%)	67,5 mg	1 Durchstechflasche	1 Durchstechflasche	2,7 ml
25 mg/m ² (33%)	45 mg	1 Durchstechflasche	1 Durchstechflasche	1,8 ml

Art der Anwendung

Die Suspension darf nach der Rekonstitution nicht gefiltert werden.

Rekonstituiertes Azacitidin Accord ist subkutan mit einer 25-Gauge-Nadel in den Oberarm, Oberschenkel oder Bauch zu injizieren (Nadel in einem Winkel von 45-90° einstecken).

Dosen von mehr als 4 ml sollten an zwei separaten Stellen injiziert werden.

Die Injektionsstelle ist jedes Mal zu wechseln. Neue Injektionen sollten mindestens 2,5 cm von der vorherigen Injektionsstelle entfernt und niemals in Bereiche injiziert werden, in denen die Haut empfindlich, gerötet oder verhärtet ist oder Hämatome aufweist.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

ANHANG IV

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG(EN) FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Azacitidin (injizierbare Formulierungen) zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

In Anbetracht der verfügbaren Risikodaten aus klinischen Studien, der Literatur, Spontanberichten, die in einigen Fällen einen engen zeitlichen Zusammenhang aufwiesen, einer positiven De-Challenge und/oder Re-Challenge und in Anbetracht eines plausiblen Wirkmechanismus hält der PRAC-Rapporteur einen Kausalzusammenhang zwischen Azacitidin und dem Differenzierungssyndrom zumindest für möglich. Der PRAC-Rapporteur kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die Azacitidin enthalten, entsprechend geändert werden sollte.

Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Azacitidin (injizierbare Formulierungen) der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Azacitidin enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.