

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Azacidine Auxilia 25 mg/ml süstesuspensiooni pulber

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab 100 mg asatsitidiini. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml suspensiooni 25 mg asatsitidiini.

INN. *Azacidinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Süstesuspensiooni pulber.  
Valge lüofiliseeritud pulber.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Asatsitidiin on näidustatud järgmiste seisundite raviks täiskasvanud patsientidel, kellele ei ole võimalik siirata vereloome tüvirakke:

- 2. keskmise ja kõrge riskiga müelodüsplastilised sündroomid vastavalt rahvusvahelisele prognostilise skoori süsteemile;
- krooniline müelomonotsüüt leukeemia, blastrakkude osakaaluga luuüdis 10% kuni 29% ilma müeloproliferatiivse häireta;
- äge müeloidne leukeemia blastrakkude osakaaluga 20% kuni 30% ja multilinearse düsplaasiaga vastavalt Maailma Terviseorganisatsiooni klassifikatsioonile;
- äge müeloidne leukeemia blastrakkude osakaaluga luuüdis > 30% vastavalt Maailma Terviseorganisatsiooni klassifikatsioonile.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Azacidine Auxilia'ga peab alustama ja jälgima kemoterapeutikumide kasutamise ajal kogunud arst. Patsiendid peavad saama premedikatsiooni antiemeetikumidega iivelduse ja oksendamise vältimiseks.

##### Annustamine

Esimese ravitsükli soovituslik algannus kõikidele patsientidele, olenemata nende ravieelsetest hematoloogilistest laboratoorsetest väärtustest on 75 mg/m<sup>2</sup> keha pindala kohta, mida süstitakse subkutaanselt üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul, millele järgneb 21-päevane vaheaeg (28-päevane ravitsükkel).

Soovitav on ravida patsiente vähemalt 6 tsükli. Ravi jätkatakse, kuni patsiendile on sellest kasu või kuni haiguse progresseerumiseni.

Patsiente tuleb jälgida hematoloogilise ravivastuse/toksilisuse ning neerudele avalduva toksilisuse suhtes (vt lõik 4.4); vajaduse korral võib järgmise ravitsükli edasi lükata või annust vähendada nagu

allpool kirjeldatud.

Azacitidine Auxilia't ei tohi kasutada vaheldumisi suukaudse asatsitidiiniga. Ekspositsiooni erinevuste tõttu on suukaudse asatsitidiini annuse ja raviskeemi soovitusel erinevad süstitava asatsitidiini soovitustest. Tervishoiutöötajatel on soovitatav kontrollida ravimi nime, annust ja manustamisteed.

#### Laboratoorsed analüüsid

Enne ravi algust ja enne igat ravitsükli tuleb määrata maksatalitluse laboratoorsed näitajad, kreatiini seerumis ja vesinikkarbonaat seerumis. Hemogramm tuleb teha enne ravi algust ning vajaduse korral ravivastuse ja toksilisuse jälgimiseks, kuid kindlasti enne iga ravitsükli algust.

#### *Annuse kohandamine hematoloogilise toksilisuse tõttu*

Hematoloogilist toksilisust määratletakse vererakkude väikseima arvuna (madalaima tasemena) ühe tsükli jooksul, kui trombotsüütide arv on  $\leq 50,0 \times 10^9/l$  ja/või neutrofiilide absoluutarv on  $\leq 1 \times 10^9/l$ .

Taastumist määratletakse rakuliini(de) arvu suurenemisena pärast hematoloogilist toksilisust madalaimast tasemest vähemalt poole võrra madalaima taseme ja ravieelse taseme absoluutsest vahest (st vererakkude arv taastumisel  $\geq$  madalaim tase +  $(0,5 \times [\text{ravieelne tase} - \text{madalaim tase}]$ ).

*Patsiendid, kellel vererakkude arv ei ole ravieelselt langenud (st leukotsüütide arv  $\geq 3,0 \times 10^9/l$  ja neutrofiilide absoluutarv  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  ning trombotsüütide arv  $\geq 75,0 \times 10^9/l$ )*

Kui pärast ravi Azacitidine Auxilia'ga tekib hematoloogiline toksilisus, tuleb Azacitidine Auxilia järgmine ravitsükkel edasi lükata kuni trombotsüütide arvu ja neutrofiilide absoluutarvu taastumiseni. Kui taastumine saavutatakse 14 päeva jooksul, ei ole annuse kohandamine vajalik. Kui aga taastumist ei ole 14 päeva jooksul saavutatud, tuleb annust vähendada vastavalt järgmisele tabelile. Pärast annuse muutmist tuleb jätkata taas 28-päevaste tsüklitega.

Madalaimad tasemed tsükli jooksul		Annus järgmisel tsüklil, kui taastumist* ei saavutatud 14 päeva jooksul (%)
Neutrofiilide absoluutarv ( $\times 10^9/l$ )	Trombotsüüdid ( $\times 10^9/l$ )	
$\leq 1,0$	$\leq 50,0$	50%
$> 1,0$	$> 50,0$	100%

\*Taastumine = vererakkude arv  $\geq$  madalaim tase +  $(0,5 \times [\text{ravieelne tase} - \text{madalaim tase}]$ )

*Patsiendid, kellel vererakkude arv on ravieelselt langenud (st leukotsüütide arv  $< 3,0 \times 10^9/l$  või neutrofiilide absoluutarv  $< 1,5 \times 10^9/l$  või trombotsüütide arv  $< 75,0 \times 10^9/l$ )*

Kui pärast ravi Azacitidine Auxilia'ga on leukotsüütide arv või neutrofiilide absoluutarv või trombotsüütide arv vähenenud ravieelse tasemega võrreldes  $\leq 50\%$  või rohkem kui  $50\%$ , kuid rakuliini diferentseerumine on paranenud, ei ole vaja järgmist tsükli edasi lükata ega annust kohandada.

Kui leukotsüütide arv või neutrofiilide absoluutarv või trombotsüütide arv on vähenenud ravieelse tasemega võrreldes rohkem kui  $50\%$ , kuid rakuliini diferentseerumine ei ole paranenud, tuleb Azacitidine Auxilia järgmine ravitsükkel edasi lükata kuni trombotsüütide arvu ja neutrofiilide absoluutarvu taastumiseni. Kui taastumine saavutatakse 14 päeva jooksul, ei ole annuse kohandamine vajalik. Kui taastumist ei ole 14 päeva jooksul saavutatud, tuleb määrata luuüdi rakulisus. Kui luuüdi rakulisus on  $> 50\%$ , ei tohi annust kohandada. Kui luuüdi rakulisus on  $\leq 50\%$ , tuleb ravi edasi lükata ja vähendada annust vastavalt järgmisele tabelile:

Luuüdi rakulisus	Annus järgmisel tsüklil, kui taastumist ei saavutatud 14 päeva jooksul (%)	
	Taastumine* $\leq 21$ päeva jooksul	Taastumine* $> 21$ päeva jooksul
15...50%	100%	50%
$< 15\%$	100%	33%

\*Taastumine = vererakkude arv  $\geq$  madalaim tase +  $(0,5 \times [\text{ravieelne tase} - \text{madalaim tase}]$ )

Pärast annuse muutmist tuleb jätkata järgmisest tsüklist taas 28-päevaste tsüklitega.

### Erirühmad

#### *Eakad*

Spetsiaalne annuse kohandamine eakatele ei ole vajalik. Eakatel patsientidel on neerutalitluse langus tõenäolisem, mistõttu võib neerutalitluse jägimine olla kasulik.

#### *Neerukahjustusega patsiendid*

Asatsitidiini võib manustada neerukahjustusega patsientidele algannust kohandamata (vt lõik 5.2). Vesinikkarbonaadi taseme seletamatu languse korral seerumis alla 20 mmol/l, tuleb järgmisest tsüklist annust 50% võrra vähendada. Kreatiniini või urea seletamatu tõusu korral seerumis  $\geq 2$  korda üle ravieelsete väärtuste ja üle normvahemiku ülempiiri, tuleb järgmine tsükkel edasi lükata kuni normaalsete või ravieelsete tasemetega taastumiseni ja järgmisest ravitsüklist annust 50% võrra vähendada (vt lõik 4.4).

#### *Maksakahjustusega patsiendid*

Maksakahjustusega patsientidega ei ole formaalseid uuringuid läbi viidud (vt lõik 4.4). Raske maksakahjustusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida kõrvaltoimete suhtes. Maksakahjustusega patsientidel ei ole soovitatav algannust enne ravi algust spetsiaalselt muuta; edasine annuse kohandamine peab põhinema hematoloogiliste laboriuuringute tulemustel. Azacitidine Auxilia on vastunäidustatud kaugelarenenud pahaloomuliste maksakasvajatega patsientidele (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### *Lapsed*

Azacitidine Auxilia ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0 kuni 17 aastat ei ole veel tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

### Manustamisviis

Manustamiskõlblikuks muudetud Azacitidine Auxilia't süstitakse subkutaanselt õlavarre, reie või kõhu piirkonda. Süstimiskohti tuleb roteerivalt vahetada. Iga järgmine süst tuleb teha vähemalt 2,5 cm kaugusele eelmisest süstimiskohast ning mitte kunagi valulikule, verevalumiga, punetavale ega kõvenenud kohale.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist ei tohi suspensiooni filtreerida. Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Kaugelearenenud pahaloomulised maksakasvajad (vt lõik 4.4).

Imetamine (vt lõik 4.6).

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Hematoloogiline toksilisus

Ravi asatsitidiiniga on seotud aneemia, neutropeenia ja trombotsütopeeniaga, eelkõige esimese 2 ravitsükli jooksul (vt lõik 4.8). Hemogramm tuleb teha vajadusel ravivastuse ja toksilisuse jälgimiseks, kuid kindlasti enne igat ravitsükli. Pärast esimese tsükli soovitusliku annuse manustamist tuleb järgmiste tsüklite annuseid vähendada või nende manustamine edasi lükata, lähtudes vererakkude madalaimast tasemest ja hematoloogilisest ravivastusest (vt lõik 4.2). Patsiente peab nõustama palaviku tekkimisest kohe teatada. Patsientidel ja arstidel on soovitatav olla tähelepanelik ka veritsemisnähtude ja -sümptomite suhtes.

### Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidega ei ole formaalseid uuringuid läbi viidud. Kasvaja ulatusliku levikuga

metastaatilise haigusega patsientidel on teatatud progresseeruvast hepaatilisest koomast ja surmast ravi ajal asatsitidiiniga, eriti patsientidel, kellel ravieelne seerumi albumiinisaldus oli < 30 g/l. Asatsitidiin on vastunäidustatud kaugelarenenud pahaloomuliste maksakasvajatega patsientidele (vt lõik 4.3).

#### Neerukahjustus

Patsientidel, kes said kombinatsioonravi intravenoosselt manustatava asatsitidiini ja teiste kemoterapeutikumidega, on teatatud neerutalitluse häiretest alates seerumi kreatiniinisalduse tõusust kuni neerupuudulikkuse ja surmani. Lisaks sellele tekkis viiel kroonilise müeloidse leukeemiaga (KML) uuritaval ravi ajal asatsitidiini ja etoposiidiga renaalne tubulaarne atsidoos, mis oli määratletud kui vesinikkarbonaadi taseme langus seerumis tasemele < 20 mmol/l koos leeliselise uriini ja hüpokaleemiaga (kaalium seerumis < 3 mmol/l). Vesinikkarbonaadi taseme seletamatu languse korral seerumis alla 20 mmol/l või kreatiniini või uurea seletamatu tõusu korral seerumis tuleb annust vähendada või manustamine edasi lükata (vt lõik 4.2).

Patsientidele tuleb soovitada teatada oliguuria ja anuuria tekkest kohe tervishoiutöötajale.

Kuigi kõrvaltoimete esinemissageduses normaalse neerutalitlusega ja neerukahjustusega uuritavatel ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi, tuleb neerukahjustusega patsiente hoolikalt jälgida toksilisuse suhtes, sest asatsitidiin ja/või selle metaboliidid erituvad eelkõige neerude kaudu (vt lõik 4.2).

#### Laboratoorsed uuringud

Enne ravi algust ja enne iga ravitsükli tuleb määrata maksatalitluse laboratoorsed näitajad, kreatiniin seerumis ja vesinikkarbonaat seerumis. Hemogramm tuleb teha enne ravi algust ja vajaduse korral ravivastuse ja toksilisuse jälgimiseks, kuid kindlasti enne igat ravitsükli, vt ka lõik 4.8.

#### Südame- ja kopsuhaigused

Varasema südame raske paispuudulikkusega, kliiniliselt ebastabiilse südamehaigusega või kopsuhaigusega patsiente ei kaasatud olulise tähtsusega müügiloo taotlemise uuringutesse (AZA PH GL 2003 CL 001 ja AZA-AML-001) ning seetõttu ei ole asatsitidiini ohutust ja efektiivsust neil patsientidel kindlaks tehtud. Hiljutised andmed kliinilisest uuringust teadaoleva varasema südameveresoonekonna või kopsuhaigusega patsientidega näitasid südame haigusjuhtude tekkesageduse olulist tõusu asatsitidiiniga (vt lõik 4.8). Seetõttu on soovitatav olla ettevaatlik, määraes asatsitidiini nendele patsientidele. Tuleb kaaluda patsiendi südame ja kopsude seisundi hindamist enne ravi alustamist ja ravi ajal.

#### Nekrotiseeriv fastsiit

Asatsitidiiniga ravitavatel patsientidel on teatatud nekrotiseerivast fastsiidist, k.a surmaga lõppenud juhtudest. Patsientidel, kellel tekib nekrotiseeriv fastsiit, tuleb ravi Azacitidine Auxilia'ga lõpetada ja alustada kohe sobivat ravi.

#### Tuumori lüüsi sündroom

Tuumori lüüsi sündroomi oht on patsientidel, kellel on ravieelselt suur kasvajakoomus. Neid patsiente tuleb tähelepanelikult jälgida ja rakendada asjakohaseid ettevaatusabinõusid.

#### Diferentseerumissündroom

Süstitavat asatsitidiini saanud patsientidel on teatatud diferentseerumissündroomist (teise nimega retinoehappe sündroom). Diferentseerumissündroom võib põhjustada surma; sümptomite ja kliiniliste leidude hulka kuuluvad respiratoorne distress, kopsuinfiltraadid, palavik, lööve, kopsuturse, perifeersed tursed, kiire kehakaalu suurenemine, pleuraefusioonid, perikardiefusioonid, hüpotensioon ja neerufunktsiooni häire (vt lõik 4.8). Esimeste diferentseerumissündroomile viitavate nähtude ja sümptomite ilmnemisel tuleb kaaluda kortikosteroidide suurte annuste intravenoosset manustamist ja hemodünaamika jälgimist. Tuleb kaaluda ravi ajutist katkestamist süstitava asatsitidiiniga kuni sümptomite lahenemiseni; ravi taasalustamisel on soovitatav ettevaatus.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

*In vitro* andmete põhjal näib, et tsütokroom P450 isoensüümid (CYP), UDP-glükuronosüültransferaasid (UGT), sulfottransferaasid (SULT) ja glutatioontransferaasid (GST) asatsitidiini metabolismis ilmselt ei osale; nende metaboliseerivate ensüümidega seotud koostoimeid *in vivo* loetakse seetõttu ebatõenäolisteks.

Asatsitidiini kliiniliselt oluline inhibeeriv või indutseeriv toime tsütokroom P450 ensüümidele on ebatõenäoline (vt lõik 5.2).

Formaalseid ravimite koostoime uuringuid ei ole asatsitidiiniga läbi viidud.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja vähemalt 6 kuud pärast ravi. Meestel ei ole soovitatav ravi ajal last eostada ja nad peavad ravi ajal ja vähemalt 3 kuud pärast ravi kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

##### Rasedus

Asatsitidiini kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Katsed hiirtega on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Loomkatsete tulemuste ja ravimi toimemehhanismi põhjal ei tohi asatsitidiini kasutada raseduse ajal, eriti esimesel trimestril, kui see ei ole hädavajalik. Igal üksikjuhul tuleb kaaluda ravi kasulikkust võimaliku ohu suhtes lootele.

##### Imetamine

Ei ole teada, kas asatsitidiin/metaboliidid erituvad rinnapiima. Võimalike tõsiste kõrvaltoimete tõttu imetatavale lapsele on imetamine ravi ajal asatsitidiiniga vastunäidustatud.

##### Fertiilsus

Andmed asatsitidiini toime kohta inimese viljakusele puuduvad. Loomkatsetes on kindlaks tehtud asatsitidiini kasutamisega seotud kõrvaltoimed isasloomade viljakusele (vt lõik 5.3). Enne ravi alustamist peab meespatsientidele soovutama nõustamist sperma säilitamise kohta.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Asatsitidiin mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Asatsitidiini kasutamisel on teatatud väsimuse tekkest. Seepärast on soovitatav olla ettevaatlik, juhtides autot või käsitsedes masinaid.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

##### Ohutusprofili kokkuvõte

*Müelodüsplastilise sündroomi (MDS), kroonilise müelomonotsüüt leukeemia (chronic myelomonocytic leukemia, CMML) ja ägeda müeloidse leukeemiaga (acute myeloid leukemia, AML) täiskasvanud (20%...30% blaste luuüdis)*

97% patsientidest on tekkinud kõrvaltoimeid, mis arvatavasti võivad olla või on tõenäoliselt seotud asatsitidiini manustamisega.

Olulise tähtsusega uuringus (AZA PH GL 2003 CL 001) kõige sagedamini täheldatud tõsised kõrvaltoimed olid febrilne neutropeenia (8,0%) ja aneemia (2,3%), millest teatati ka toetavates uuringutes (CALGB 9221 ja CALGB 8921). Teised tõsised kõrvaltoimed nendes 3 uuringus olid muuhulgas infektsioonid, nt neutropeeniline sepsis (0,8%) ja kopsupõletik (2,5%) (mõned juhud lõppesid surmaga), trombotsütopeenia (3,5%), ülitundlikkusreaktsioonid (0,25%) ja hemorraagiajuhud (nt ajuverejooks [0,5%], seedetrakti verejooks [0,8%] ja koljusisene verejooks [0,5%]).

Ravi ajal asatsitidiiniga kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid hematoloogilised kõrvaltoimed

(71,4%), sealhulgas trombotsütopeenia, neutropeenia ja leukopeenia (tavaliselt 3. kuni 4. aste), seedetrakti nähud (60,6%), sealhulgas iiveldus, oksendamise (tavaliselt 1. kuni 2. aste) või reaktsioonid süstekohal (77,1%; tavaliselt 1. kuni 2. aste).

*AML-iga 65-aastased või vanemad täiskasvanud, blaste luuüdis >30%*

Kõige sagedamad tõsised kõrvaltoimed ( $\geq 10\%$ ) uuringu AZA-AML-001 asatsitidiini ravirühmas olid febrilne neutropeenia (25,0%), kopsupõletik (20,3%) ja palavik (10,6%). Muud, harvemini teatatud tõsised kõrvaltoimed asatsitidiini ravirühmas olid sepsis (5,1%), aneemia (4,2%), neutropeeniline sepsis (3,0%), kuseteede infektsioon (3,0%), trombotsütopeenia (2,5%), neutropeenia (2,1%), tselluliit (2,1%), pearinglus (2,1%) ja düspnoe (2,1%).

Kõige sagedamini teatatud ( $\geq 30\%$ ) kõrvaltoimed asatsitidiini ravirühmas olid seedetrakti nähud, k.a kõhukinnisus (41,9%), iiveldus (39,8%) ja kõhulahtisus (36,9%; tavaliselt 1. kuni 2. aste), üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid, sealhulgas palavik (37,7%; tavaliselt 1. kuni 2. aste) ja hematoloogilised nähud, sealhulgas febrilne neutropeenia (32,2%) ja neutropeenia (30,1%; tavaliselt 3. kuni 4. aste).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Järgnevas tabelis 1 on esitatud asatsitidiiniga seotud kõrvaltoimed MDS-i ja AML-i peamistest kliinilistest uuringutest ja turuletulekujärgsete teatiste põhjal.

Sagedus on määratletud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Kõrvaltoimed on esitatud järgnevas tabelis mis tahes peamises kliinilises uuringus täheldatud suurima esinemissageduse põhjal.

**Tabel 1. Asatsitidiiniga ravitud MDS-i või AML-iga patsientidel (kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt) esinenud kõrvaltoimed**

Organsüsteem	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	kopsupõletik* (sh bakteriaalne, viiruslik ja seennakkus), nasofarüngiit	sepsis* (sh bakteriaalne, viiruslik ja seennakkus), neutropeeniline sepsis*, hingamisteede infektsioon (sh ülemiste hingamisteede infektsioon ja bronhiit), kuseteede infektsioon, tselluliit, divertikuliit, suu seeninfektsioon, sinusiit, farüngiit, riniit, lihtherpes, nahainfektsioon			nekrotiseeriv fastsüit*
<b>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)</b>					diferentseerumis-sündroom*, <sup>a</sup>
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	febrilne neutropeenia*, neutropeenia, leukopeenia, trombotsütopeenia, aneemia	pantsütopeenia*, luuüdi puudulikkus			
<b>Immuunsüsteemi häired</b>			ülitundlikkus-reaktsioonid		
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	anoreksia, vähenenud söögiisu, hüpokaleemia	dehüdratsioon		tuumori lüüsi sündroom	

<b>Psühhiaatrilised häired</b>	unetus	segasus, ärevus			
<b>Närvisüsteemi häired</b>	pearinglus, peavalu	koljusisene verejooks*, sünkoop, unisus, letargia			
<b>Silma kahjustused</b>		silma verejooks, sidekesta verejooks			
<b>Südame häired</b>		perikardiaalne efusioon	perikardiit		
<b>Vaskulaarsed häired</b>		hüpotensioon*, hüpertensioon, ortostaatiline hüpotensioon, hematoom			
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	düspnoe, ninaverejooks	pleuraefusioon, pingutusdüspnoe, neelu- ja kõrivalu		interstitsiaalne kopsuhaigus	
<b>Seedetrakti häired</b>	diarröa, oksendamine, kõhukinnisus, iiveldus, kõhuvalu (sh ebamugavustunne ülakõhu ja kõhu piirkonnas)	seedetrakti verejooks* (sh suu verejooks), verejooks hemorroididest, stomatiit, igemete veritsus, düspepsia			
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>			maksa- puudulikkus*, progresseeruv maksakooma		
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	petehhiad, sügelus (sh generaliseerunud), lööve, ekhümoos	purpur, alopeetsia, nõgestõbi, erüteem, makulaarne lööve	äge febrilne neutrofiilne dermatoots, gangrenoosne püodermia		
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>	artralgia, lihaste ja luustiku valu (sh selja-, luu- ja jäsemevalu)	lihasspasmid, müalgia			
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>		neerupuudulikkus*, hematuuria, seerumi kreatiniinitaseme tõus	reanaalne tubulaarne atsidoos		
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	palavik*, väsimus, asteenia, valu rindkeres, erüteem süstekohal, valu süstekohal, (täpsustamata) reaktsioon süstekohal	verevalu, hematoom, kõvenemine, lööve, sügelus, põletik, värvimuutus, sõlm ja verejooks (süstekohal), halb enesetunne, külmavärinad, verejooks kateetri paigaldamise kohal		süstekoha nekroos (süstekohal)	
<b>Uuringud</b>	kehakaalu vähenemine				

\* = harva on teatatud surmaga lõppenud juhtudest

<sup>a</sup> = vt lõik 4.4

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### *Hematoloogilised kõrvaltoimed*

Ravi ajal asatsitidiiniga kõige sagedamini ( $\geq 10\%$ ) teatatud hematoloogilised kõrvaltoimed olid muuhulgas aneemia, trombotsütopeenia, neutropeenia, febrilne neutropeenia ja leukopeenia, tavaliselt 3. või 4. aste. Nende juhtude tekke oht on kõige suurem esimese 2 tsükli jooksul ning hiljem esineb neid taastunud hematoloogilise funktsiooniga patsientidel harvemini. Enamiku hematoloogiliste kõrvaltoimete haldamiseks jälgiti rutiinselt hemogrammi ja lükati asatsitidiini manustamist järgmises tsüklis edasi, neutropeenia korral manustati profülaktiliselt antibiootikume ja/või kasvufaktorit (nt G-CSF) ning aneemia või trombotsütopeenia korral kanti üle verekomponente vastavalt vajadusele.

### *Infektsioonid*

Müelosupressioon võib põhjustada neutropeeniat ja suurendada infektsiooni riski. Asatsitidiiniga ravitaval patsientidel teatati tõsistest kõrvaltoimetest, nagu sepsis, sealhulgas neutropeeniline sepsis, ja kopsupõletik, mis mõnel juhul lõppesid surmaga. Infektsioonide raviks võib kasutada infektsioonivastaseid ravimeid koos kasvufaktoriga (nt G-CSF) neutropeeniat raviks.

### *Veritsemine*

Asatsitidiiniga ravitaval patsientidel võib tekkida veritsusi. On teatud tõsistest kõrvaltoimetest, nt seedetrakti verejooks ja koljusisene verejooks. Patsiente tuleb jälgida veritsusnähtude ja –sümptomite suhtes, eriti kui neil on eelnev või raviga seotud trombotsütopeenia.

### *Ülitundlikkus*

Asatsitidiiniga ravitaval patsientidel on teatud tõsistest ülitundlikkusreaktsioonidest. Anafülaktsiaalse reaktsiooni korral tuleb ravi asatsitidiiniga kohe katkestada ja alustada asjakohast sümptomaatilist ravi.

### *Naha ja nahaaluskoe kõrvaltoimed*

Enamik naha ja nahaaluskoe seotud kõrvaltoimetest tekkis süstekohal. Olulise tähtsusega uuringutes ei olnud mitte ühegi sellise kõrvaltoime tõttu vaja asatsitidiini kasutamist lõpetada ega asatsitidiini annust vähendada. Enamik kõrvaltoimetest tekkis 2 esimese ravitsükli jooksul ja järgmiste tsüklite ajal vähenesid. Nahaaluskoes tekkivad kõrvaltoimed, nt süstekoha lööve/põletik/sügelus, lööve, erüteem ja nahakahjustus võivad vajada samaaegset ravi teiste ravimitega, näiteks antihistamiinide, kortikosteroidide ja mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA-d). Neid nahareaktsioone tuleb eristada pehmete kudede infektsioonidest, mis tekivad mõnikord süstekohal. Turuletulekujärgselt on asatsitidiiniga seoses teatud pehmete kudede infektsioonidest, k.a tselluliidist ja nekrotiseerivast fastsiidist, mis harvadel juhtudel lõppesid surmaga. Infektsioosete kõrvaltoimete kliinilist käsitlust vt lõik 4.8 „Infektsioonid“.

### *Seedetrakti kõrvaltoimed*

Kõige sagedamini teatud seedetrakti kõrvaltoimed seoses asatsitidiini kasutamisega olid kõhukinnisus, diarröa, iiveldus ja oksendamine. Neid kõrvaltoimeid raviti sümptomaatiliselt, kasutades iivelduse ja oksendamise korral antiemeetikume, diarröa korral kõhulahtisusevastaseid ravimeid ning kõhukinnisuse korral lahtisteid ja/või rooja pehmemdavaid aineid.

### *Neeru kõrvaltoimed*

Asatsitidiiniga ravitaval patsientidel on teatud neerutalitluse kõrvalekalletest alates seerumi kreatiniinitaseme tõusust ja hematuuriast kuni renaalsete tubulaarse atsidoosi, neerupuudulikkuse ja surmani (vt lõik 4.4).

### *Maksa kõrvaltoimed*

Kasvaja ulatusliku levikuga metastaatilise haigusega patsientidel on teatud maksapuudulikkusest, progresseeruvast hepaatilisest koomast ja surmast ravi ajal asatsitidiiniga (vt lõik 4.4).

### *Südamega seotud haigusjuhud*

Andmed kliinilisest uuringust, millesse oli lubatud kaasata teadaoleva varasema südame-veresoonkonna või kopsuhaigusega patsiente, näitasid südame haigusjuhtude tõusu esmaselt diagnoositud AML-iga patsientidel, keda raviti asatsitidiiniga (vt lõik 4.4).

### *Eakad*

On olemas piiratud ohutusandmed asatsitidiiniga ravitud patsientide kohta vanuses  $\geq 85$  aastat (14 ravitud patsienti [5,9%] vanuses  $\geq 85$  aastat uuringus AZA-AML-001).

### *Lapsed*

Uuringus AZA-JMML-001 raviti asatsitidiiniga 28 last (vanuses 1 kuust kuni vähem kui 18 aastani), kellel oli müelodüsplastiline sündroom (n = 10) või juveniilne müelomonotsüüt leukeemia (n = 18) (vt lõik 5.1).



Kõigil 28 patsiendil tekkis vähemalt 1 kõrvaltoime ning 17-l (60,7%) vähemalt 1 raviga seotud näht. Laste üldises populatsioonis kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid palavik, hematoloogilised nähud, sealhulgas aneemia, trombotsütopeenia ja febrilne neutropeenia, ning seedetrakti nähud, sealhulgas kõhukinnisus ja oksendamine.

Kolmel (3) uuringus osalejatel tekkis ravi ajal näht, mille tõttu ravimi kasutamine lõpetati (palavik, haiguse progresseerumine ja kõhuvalu).

Uuringus AZA-AML-004 raviti asatsitidiiniga 7 last (vanuses 2 kuni 12 aastat), kellel tekkis pärast esimest täielikku remissiooni [*complete remission*, CR1] ägeda müeloidse leukeemia molekulaarne retsidiiv (vt lõik 5.1).

Kõigil 7 patsiendil tekkis vähemalt 1 raviga seotud kõrvaltoime. Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid neutropeenia, iiveldus, leukopeenia, trombotsütopeenia, kõhulahtisus jaalaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine. Kahel patsiendil tekkis raviga seotud kõrvaltoime, mille tõttu annustamine katkestati (febriilne neutropeenia, neutropeenia).

Kliinilise uuringu ajal asatsitidiiniga ravitud vähesel arvul lastel uusi ohusignaale ei täheldatud. Üldine ohutusprofiil oli sarnane profiiliga täiskasvanutel.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Kliiniliste uuringute käigus teatati ühest asatsitidiini üleannustamise juhust. Patsiendil tekkis diarröa, iiveldus ja oksendamine pärast ühekordset intravenooset manustamist annuses ligikaudu 290 mg/m<sup>2</sup>, mis oli soovituslikust algannusest peaaegu 4 korda suurem.

Üleannustamise korral tuleb patsienti hoolikalt jälgida koos vererakkude arvu asjakohaste uuringutega ning anda vajaduse korral toetavat ravi. Spetsiaalset antidooti asatsitidiini üleannustamise puhuks ei ole teada.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, pürimidiini analoogid; ATC-kood: L01BC07.

#### Toimemehhanism

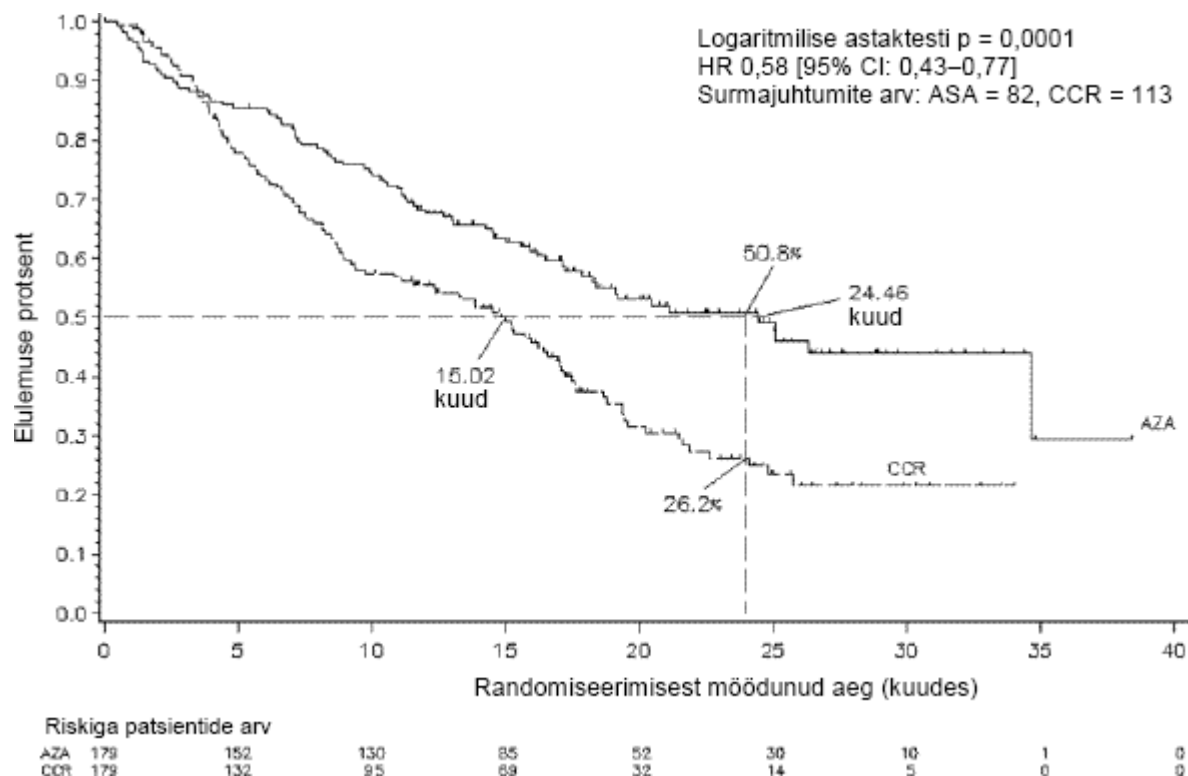
Asatsitidiin avaldab kasvajavastast toimet arvatavasti mitme mehhanismi vahendusel, k.a tsütotoksiline toime ebanormaalsetele vereloomerakkudele luuüdis ja DNA hüpometülatsioon. Asatsitidiini tsütotoksiline toime võib tuleneda mitmest mehhanismist, k.a DNA, RNA ja valgusünteesi pärssimine, liitumine RNA ja DNA-ga ning DNA kahjustusradade aktiveerimine. Mittepeljunevad rakud on asatsitidiini suhtes suhteliselt tundetud. Asatsitidiini DNA-ga liitumise tulemusel DNA metüültransferaasid inaktiveeruvad, mis viib DNA hüpometülatsioonini. Normaalse rakutsükli regulatsioonis, rakkude diferentseerumises ja surmas osalevate hälbivalt metüülitud geenide DNA hüpometülatsiooni tulemuseks võib olla geenide taasavaldumine ja vähki pärssivate funktsioonide taastumine vähirakkude suhtes. DNA hüpometülatsiooni suhtelist tähtsust kliinilistele tulemustele, võrreldes asatsitidiini tsütotoksilisuse või muud liiki aktiivsusega, ei ole kindlaks määratud.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

*Täiskasvanud (MDS, CMML ja AML [blaste luuüdis 20%...30%])*

Asatsitidiini efektiivsust ja ohutust uuriti rahvusvahelise mitmekeskuselise kontrollitud, avatud, randomiseeritud, paralleelrühmaga III faasi võrdleva uuringuga (AZA PH GL 2003 CL 001) järgmiste seisunditega täiskasvanud patsientidel: 2. keskmise ja kõrge riskiga MDS vastavalt rahvusvahelisele prognostilise skoori süsteemile (*International Prognostic Scoring System, IPSS*), refraktoorne aneemia blastide ülemäärase arvuga (*refractory anaemia with excess blasts, RAEB*), transformeeruv refraktoorne aneemia blastide ülemäärase arvuga (*refractory anaemia with excess blasts in transformation, RAEB-T*) ja modifitseerunud krooniline müelomonotsüüt leukeemia (*modified chronic myelomonocytic leukaemia, mCMML*) vastavalt FAB (*French American British, prantsuse-ameerika-briti*) klassifikatsioonile. RAEB-T-ga patsiente (21%...30% blaste) loetakse nüüd WHO kehtiva klassifikatsiooni kohaselt ägeda müeloidse leukeemiaga (AML) patsientideks. Asatsitidiini lisamist parimale toetavale ravile (n = 179) võrreldi traditsiooniliste raviskeemide kasutamisega. Traditsioonilise raviskeemi hulka kuulus kas ainult parim toetav ravi (n = 105), tsütaraabin väikeses annuses koos parima toetava raviga (n = 49) või standardne sissejuhatav keemiaravi koos parima toetava raviga (n = 25). Enne randomiseerimist valis arst patsientidele ühe kolmest traditsioonilisest raviskeemist. Seda eelnevalt valitud raviskeemi kasutati patsientidel, keda ei olnud randomiseeritud asatsitidiini rühma. Üheks kaasamiskriteeriumiks oli patsiendi üldseisund 0...2 Ida Onkoloogiaalase Koostöörühma (*Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG*) määratluse alusel. Teisese MDS-iga patsiente uuringusse ei kaasatud. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus. Asatsitidiini manustati subkutaanselt annuses 75 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas 7 päeva jooksul, millele järgnes 21-päevane vaheaeg (28-päevane ravitsükkel), mediaanselt 9 tsüklit (vahemik = 1...39) ja keskmiselt 10,2 tsüklit. Ravikavatsusliku populatsiooni (*Intent to Treat population, ITT*) mediaanne vanus oli 69 aastat (vahemik 38...88 aastat).

ITT analüüsis 358 patsiendi kohta (179 asatsitidiin ja 179 traditsiooniline raviskeem) oli asatsitidiiniga ravitud patsientide mediaanne elulemus 24,46 kuud ja traditsioonilist ravi saanud patsientide elulemus 15,02 kuud, seega oli vahe 9,4 kuud ja stratifitseeritud logaritmilise astaktesti p-väärtus 0,0001. Selle raviefekti riskitiheduste suhe (*hazard ratio, HR*) oli 0,58 (95% usaldusvahemik: 0,43; 0,77). Elulemus kahe aasta möödumisel oli asatsitidiini kasutanud patsientidel 50,8%, võrreldes 26,2% traditsioonilise raviskeemi korral (p < 0,0001).



*Lühendid: ASA = asatsitidiin; CCR (conventional care regimens) = traditsiooniline raviskeem; CI (confidence interval) = usaldusvahemik; HR = (hazard ratio) = riskitiheduste suhe.*

Asatsitidiini kasulikkus elulemuse parandamisel ei sõltunud kontrollrühmas kasutatud traditsioonilisest raviskeemist (ainult parim toetav ravi, tsütarabiin väikeses annuses lisaks parimale toetavale ravile või standardne sissejuhatav keemiaravi lisaks parimale toetavale ravile).

IPSS-i tsütogeneetiliste alarühmade analüüsimisel olid mediaanse üldise elulemuse näitajad kõikides rühmades sarnased (hea, keskmine või halb tsütogeneetika, sealhulgas monosoomia 7).

Vanuse järgi moodustatud alarühmade analüüsimisel suurenes mediaanne üldine elulemus kõikides rühmades (< 65 aastat, ≥ 65 aastat ja ≥ 75 aastat).

Ravi korral asatsitidiiniga oli mediaanne aeg surmani või ägedaks müeloidseks leukeemiaks transformeerumiseni 13,0 kuud ja traditsioonilise raviskeemi korral 7,6 kuud, mis tähendas pikenedust 5,4 kuu võrra, stratifitseeritud logaritmilise astak testi p-väärtus oli 0,0025.

Ravi ajal asatsitidiiniga vähenesid ka tsütopeniad ja nendega seotud sümptomid. Ravi asatsitidiiniga vähendas erütrotsüütide ja trombotsüütide ülekannete vajadust. Asatsitidiini rühma patsientidest, kes sõltusid ravi algul erütrotsüütide ülekannetest, muutus 45,0% erütrotsüütide ülekannetest sõltumatuteks, võrreldes 11,4% traditsiooniliste raviskeemidega patsientidest (statistiliselt oluline ( $p < 0,0001$ ) vahe 33,6% (95% usaldusvahemik: 22,4; 44,6)). Patsientidel, kes ravi algul sõltusid erütrotsüütide ülekannetest ja muutusid neist sõltumatuteks, oli asatsitidiini rühmas erütrotsüütide ülekandest sõltumatuse mediaanne kestus 13 kuud.

Ravivastust hindas uuringuarst või sõltumatu kontrollkomitee. Üldise ravivastuse (täielik ravivastus + osaline ravivastus) määr oli uuringuarsti määratluse põhjal asatsitidiini rühmas 29% ja traditsiooniliste raviskeemidega rühmas kokku 12% ( $p = 0,0001$ ). Üldise ravivastuse (täielik ravivastus + osaline ravivastus) määr uuringus AZA PH GL 2003 CL 001 oli sõltumatu kontrollkomitee määratluse põhjal asatsitidiini rühmas 7% (12/179) ja traditsiooniliste raviskeemidega rühmas kokku 1% (2/179) ( $p = 0,0113$ ). Sõltumatu kontrollkomitee ja uuringuarsti hinnangute erinevus tulenes rahvusvahelise töögrupi kriteeriumitest, mille kohaselt oli nõutav perifeerse üldise verepildi paranemine ja selle paranemise püsimine vähemalt 56 päeva. Elulemus paranes ka patsientidel, kellel ei olnud pärast asatsitidiiniga ravi saavutatud täielikku või üldist ravivastust. Hematoloogiline paranemine (suuremal või vähemal määral) saavutati sõltumatu kontrollkomitee hinnangul 49% asatsitidiiniga ravitud patsientidest võrreldes 29% patsientidest, keda raviti traditsiooniliste raviskeemidega ( $p < 0,0001$ ).

Ravieelsest ühe või enama tsütogeneetilise häirega patsientidest oli olulisema tsütogeneetilise ravivastusega patsientide osakaal asatsitidiini rühmas ja traditsiooniliste raviskeemidega rühmades sarnane. Vähemal määral avaldunud tsütogeneetilise ravivastuse sagedus oli asatsitidiini rühmas statistiliselt oluliselt ( $p = 0,0015$ ) suurem (34%) kui traditsiooniliste raviskeemidega rühmades kokku (10%).

*AML-iga 65-aastased või vanemad täiskasvanud, blaste lüüdis > 30%*

Allpool esitatud tulemused esindavad uuringus AZA-AML-001 uuritud ravikavatsuslikku populatsiooni (vt lõik 4.1, heakskiidetud näidustus).

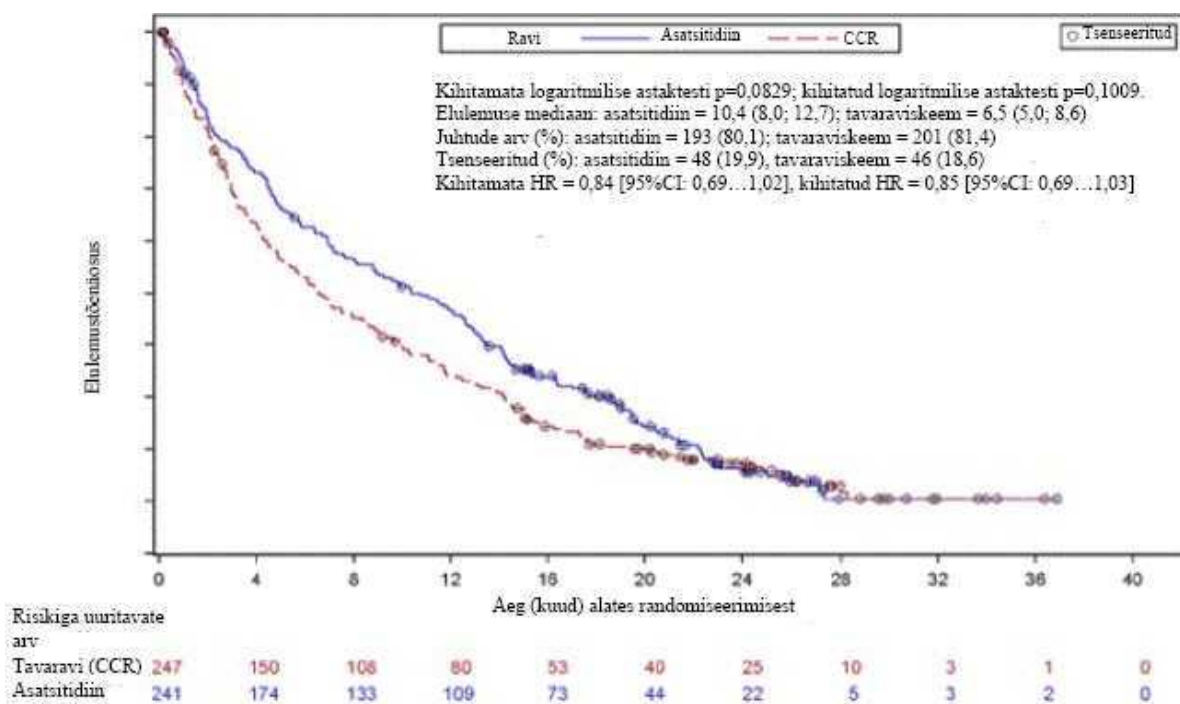
Asatsitidiini efektiivsust ja ohutust uuriti rahvusvahelises, mitmekeskuselises, kontrollitud, avatud, paralleelrühmadega III faasi uuringus 65-aastaste ja vanemate patsientidega, kellel oli äsja diagnoositud esmane või teisene AML, blaste lüüdis > 30% WHO klassifikatsiooni kohaselt ja vereloome tüvirakkude siirdamine ei olnud näidustatud. Asatsitidiini koos parima toetava raviga ( $n = 241$ ) võrreldi tavaraviskeemiga. Tavaraviskeemiks oli ainult parim toetav ravi ( $n = 45$ ), tsütarabiin väikeses annuses koos parima toetava raviga ( $n = 158$ ) või intensiivne tavakeemiaravi tsütarabiini ja antratsükliiniga koos parima toetava raviga ( $n = 44$ ). Arst valis patsiendile ühe kolmest tavaraviskeemist enne randomiseerimist. Patsiendid, keda ei randomiseeritud ravile asatsitidiiniga, järgisid valitud tavaraviskeemi. Osana uuringusse kaasamise kriteeriumitest pidi patsientide

sooritusvõime olema 0 kuni 2 ECOG määratluse alusel ning tsütogeneetilised muutused pidid vastama keskmisele või kõrgele riskiastmele. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus.

Asatsitidiini manustati subkutaanselt annuses 75 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas 7 päeva jooksul, millele järgnes 21-päevane puhkeperiood (28-päevane ravitsükkel) mediaanse kestusega 6 tsükli (vahemik: 1 kuni 28), ainult parimat toetavat ravi saanud patsientidel oli ravi mediaanne kestus 3 tsükli (vahemik: 1 kuni 20), tsütarabiini väikese annusega ravitud patsientidel mediaanselt 4 tsükli (vahemik: 1 kuni 25) ja intensiivset tavaraviskeemiaravi saanud patsientidel mediaanselt 2 tsükli (vahemik: 1 kuni 3 induktioonravi tsükli ja 1 või 2 konsolideerivat tsükli).

Asatsitidiini ja tavaraviskeemiga rühmades olid individuaalsed ravieelsed parameetrid võrreldavad. Uuritavate vanuse mediaan oli 75,0 aastat (vahemik: 64 kuni 91 aastat), 75,2% olid euroopiidsest rassist ja 59,0% olid mehed. Ravieelselt oli 60,7% täpsemalt määratlemata AML, 32,4% müelodüsplastiliste muutustega AML, 4,1% raviga seotud müeloidne kasvaja ja 2,9% korduvate geneetiliste häiretega AML WHO klassifikatsiooni kohaselt.

Ravikavatsuslikus analüüsis, mis hõlmas 488 patsienti (241 asatsitidiini ja 247 tavaraviskeemi), oli elulemuse mediaan asatsitidiiniga ravi korral 10,4 kuud, võrreldes 6,5 kuuga tavaraviskeemi korral, erinevusega 3,8 kuud, p-väärtusega 0,1009 (kahepoolne) stratifitseeritud logaritmilises astaktestis. Raviefekti riskitiheduse suhe oli 0,85 (95% usaldusvahemik = 0,69; 1,03). Ühe aasta elulemuse määra oli asatsitidiiniga ravitud patsientidel 46,5% versus 34,3% tavaraviskeemiga patsientidel.



Eelnevalt määratletud ravieelsete prognostiliste tegurite suhtes kohandatud Coxi võrdeliste riskide mudeli kohaselt oli asatsitidiini riskitiheduste suhe tavaraviskeemide suhtes 0,80 (95% usaldusvahemik = 0,66; 0,99; p = 0,0355).

Kuigi uuring ei näidanud statistiliselt olulist erinevust asatsitidiini ja eelnevalt valitud tavaraviskeemide rühmade vahel, oli asatsitidiiniga ravitud patsientide elulemus pikem, kui tavaraviskeemidena kasutatud prima toetava ravi või prima toetava ravi ja madalaannuselise tsütarabiiniga, ning oli sarnane, võrreldes prima toetava raviga kombinatsioonis intensiivse keemiaraviga.

Kõikides eelnevalt määratletud alarühmades (vanus [ $< 75$  aastat ja  $\geq 75$  aastat], sugu, rass, sooritusvõime ECOG määratluse alusel [0 või 1 ja 2], ravieelne tsütogeneetiline risk [keskmine ja halb], geograafiline piirkond, AML-i WHO klassifikatsioon [k.a müelodüsplastiliste muutustega

AML], leukotsüütide arvu lähteväärtus [ $\leq 5 \times 10^9/l$  ja  $> 5 \times 10^9/l$ ], ravieelne blastide osakaal luuüdis [ $\leq 50\%$  ja  $> 50\%$ ] ja MDS anamneesis) oli üldise elulemuse suundumus asatsitidiini kasuks. Mõnes eelnevalt määratletud alarühmas oli üldise elulemuse riskitiheduste suhe statistiliselt oluline, sealhulgas suure tsütogeneetilise riskiga patsientidel, müelodüsplastiliste muutustega AML-iga patsientidel, patsientidel vanuses  $> 75$  aastat, naispatsientidel ja europiidsest rassist patsientidel.

Hematoloogilist ja tsütogeneetilist ravivastust hindasid uurija ja sõltumatu hindamiskomitee sarnaste tulemustega. Üldise ravivastuse määr (täielik remissioon + täielik remissioon vererakkude arvu puuduliku taastumisega) oli sõltumatu hindamiskomitee määratlusel asatsitidiini rühmas 27,8% ja tavaraviskeemide koondrühmas 25,1% ( $p = 0,5384$ ). Täieliku remissiooni või vererakkude arvu puuduliku taastumisega täieliku remissiooni saavutanud patsientidel oli remissiooni kestus asatsitidiiniga ravitud uuritavatel 10,4 kuud (95% usaldusvahemik = 7,2; 15,2) ja tavaraviskeemidega ravitud uuritavatel 12,3 kuud (95% usaldusvahemik = 9,0; 17,0). Kasulikkust elulemusele võrreldes tavaraviskeemidega tõestati ka patsientidel, kellel asatsitidiiniga ei saavutatud täielikku ravivastust.

Ravi asatsitidiiniga parandas vererakkude arvu perifeerses veres ja vähendas erütrotsüütide ja trombotsüütide ülekannete vajadust. Patsienti loeti ravieelselt sõltuvaks erütrotsüütide või trombotsüütide ülekannetest, kui uuringus osaleja sai randomiseerimise ajal või eel vastavalt ühe või mitu erütrotsüütide või trombotsüütide ülekannet 56 päeva (8 nädala) jooksul. Patsienti loeti raviperioodil erütrotsüütide või trombotsüütide ülekannetest sõltumatuks, kui uuritav ei olnud saanud aruandeperioodil järjestikuse 56 päeva jooksul vastavalt ühtki erütrotsüütide või trombotsüütide ülekannet.

Asatsitidiini rühmas saavutas 38,5% (95% usaldusvahemik = 31,1; 46,2) patsientidest, kes ravieelselt sõltusid erütrotsüütide ülekannetest, raviperioodil sõltumatuks erütrotsüütide ülekannetest, võrreldes 27,6% (95% usaldusvahemik = 20,9; 35,1) patsientidest tavaraviskeemide koondrühmas.

Patsientidel, kes ravieelselt sõltusid erütrotsüütide ülekannetest ja saavutasid ravi ajal ülekannetest sõltumatuks, oli erütrotsüütide ülekannetest sõltumatuks kestuse mediaan asatsitidiini rühmas 13,9 kuud ja tavaraviskeemidega rühmas seda ei saavutatud.

Asatsitidiini rühmas saavutas 40,6% (95% usaldusvahemik = 30,9; 50,8) patsientidest, kes ravieelselt sõltusid trombotsüütide ülekannetest, raviperioodil sõltumatuks trombotsüütide ülekannetest, võrreldes 29,3% patsientidest tavaraviskeemide koondrühmas (95% usaldusvahemik = 19,7; 40,4).

Patsientidel, kes ravieelselt sõltusid trombotsüütide ülekannetest ja saavutasid ravi ajal ülekannetest sõltumatuks, oli trombotsüütide ülekannetest sõltumatuks kestuse mediaan asatsitidiini rühmas 10,8 kuud ja tavaraviskeemidega rühmas 19,2 kuud.

Tervisega seotud elukvaliteeti hinnati Euroopa Vähiuuringute ja -ravi Organisatsiooni elukvaliteedi põhiküsimustiku (*European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire*, EORTC QLQ-C30) järgi. Tervisega seotud elukvaliteedi andmeid oli võimalik analüüsida kogu uuringupopulatsiooni ühel alarühmal. Hoolimata analüüsi piiratusest näitavad kättesaadavad andmed, et patsientide elukvaliteet ravi ajal asatsitidiiniga oluliselt ei halvene.

### *Lapsed*

Uuring AZA-JMML-001 oli II faasi rahvusvaheline, mitmekeskuseline avatud uuring asatsitidiini farmakokineetika, farmakodünaamika, ohutuse ja aktiivsuse hindamiseks enne vereloome tüvirakkude siirdamist esmaselt diagnoositud kaugelearenenud müelodüsplastilise sündroomi või juveniilse müelomonotsüüt leukeemiaga lastel. Kliinilise uuringu esmane eesmärk oli hinnata asatsitidiini mõju ravivastuse esinemissagedusele 3. tsükli 28. päeval.

Patsiente (müelodüsplastiline sündroom,  $n = 10$ ; juveniilne müelomonotsüüt leukeemia,  $n = 18$ , 3 kuud kuni 15 aastat; 71% poisid) raviti intravenoosse asatsitidiiniga  $75 \text{ mg/m}^2$  üks kord ööpäevas 28-päevase tsükli 1. kuni 7. päeval vähemalt 3 tsükli ja maksimaalselt 6 tsükli jooksul.

Müelodüsplastilise sündroomiga uuringurühma kaasamine lõpetati efektiivsuse puudumise tõttu pärast 10 müelodüsplastilise sündroomiga patsiendi kaasamist; neil 10 patsiendil ravivastus kinnitust ei leidnud.

Juveniilse müelomonotsütleukeemiaga uuringurühma kaasati 18 patsienti (13 *PTPN11*, 3 *NRAS*, 1 *KRAS* somaatilise mutatsiooniga ja üks 1. tüüpi neurofibromatoosi kliinilise diagnoosiga [NF-1]). 16 patsienti läbisid 3 ravitsükli ja 5 neist läbis 6 tsükli. Kokku 11 juveniilse müelomonotsütleukeemiaga patsiendil tekkis 3. tsükli 28. päevaks ravivastus, neist 11 uuringus osalejast 9 (50%) uuringus osalejaleid kliiniline ravivastus kinnitust (3 uuringus osalejale kinnitatud täielik ravivastus (cCR) ja 6 uuringus osalejale kinnitatud osaline ravivastus (cPR)). Juveniilse müelomonotsütleukeemiaga kohordis asatsidiiniga ravitud patsientidest 7 (43,8%) patsiendil püsis trombotsüütide ravivastus (arvud  $\geq 100 \times 10^9/l$ ) ja 7 (43,8%) patsienti vajab vereloome tüvirakkude siirdamisel vereülekanneid. 17-18 patsiendist tehti seejärel vereloome tüvirakkude siirdamine.

Uuringu ülesehitusest tulenevalt (väike arv patsiente ja mitmesugused segavad tegurid) ei saa selle kliinilise uuringu põhjal järeldada, kas asatsidiini kasutamine enne vereloome tüvirakkude siirdamist parandab juveniilse müelomonotsütleukeemiaga patsientide elulemust.

Uuring AZA-AML-004 oli II faasi mitmekeskuseline avatud uuring asatsidiini ohutuse, farmakodünaamika ja efektiivsuse hindamiseks võrreldes vähiravi mittesaamisega ägeda müeloidse leukeemia molekulaarse retsidiiviga lastel ja noortel täiskasvanutel pärast esimest täielikku remissiooni.

7 patsienti (mediaanne vanus 6,7 aastat [vahemikus 2 kuni 12 aastat]; 71,4% poisid) raviti intravenoosse asatsidiiniga 100 mg/m<sup>2</sup> üks kord ööpäevas iga 28-päevase tsükli 1. kuni 7. päeval vähemalt 3 tsükli jooksul.

84. päeval oli 5 patsiendil minimaalse residuaalse haiguse hindamine, neist 4 patsiendil oli saavutatud kas molekulaarne stabiliseerumine (n = 3) või molekulaarne paranemine (n = 1) ja 1 patsiendil oli tekkinud kliiniline retsidiiv. Asatsidiiniga ravitud 6 patsiendile seitsmest (90% = 0,4, 1,0]) tehti vereloome tüvirakkude siirdamine.

Valimi väiksuse tõttu ei saa asatsidiini efektiivsust ägeda müeloidse leukeemiaga lastel tõestada. Ohutusosalast teavet vt lõik 4.8.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Pärast ühekordset subkutaanset manustamist annuses 75 mg/m<sup>2</sup> imendus asatsidiin kiiresti ning maksimaalsed kontsentratsioonid vereplasmas 750 ± 403 ng/ml saavutati 0,5 tundi pärast manustamist (esimese proovivõtmise aeg). Asatsidiini absoluutne biosaadavus pärast subkutaanset manustamist võrreldes intravenoosse manustamisega (ühekordsed annused 75 mg/m<sup>2</sup>) oli kõveraalluse pindala (AUC) põhjal ligikaudu 89%.

Asatsidiini subkutaanse manustamise kõveraallune pindala ja maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas ( $C_{max}$ ) olid annusevahemikus 25 kuni 100 mg/m<sup>2</sup> ligikaudu proportsionaalsed.

### Jaotumine

Pärast intravenooset manustamist oli keskmine jaotusmaht 76 ± 26 l ja süsteemne kliirens 147 ± 47 l/h.

### Biotransformatsioon

*In vitro* andmete põhjal näib, et tsütokroom P450 isoensüümid (CYP), UDP-glükuronosüültransferaasid (UGT), sulfotransferaasid (SULT) ja glutatioontransferaasid (GST) asatsidiini metabolismi ei vahenda.

Asatsidiin hüdrolüüsib spontaanselt ja deamineerub tsütidiin-deaminaasi vahendusel. Inimese maksa S9 fraktsioonides toimus metaboliitide moodustumine NADPH-st sõltumatult, mis näitab, et asatsidiini metabolismi ei vahendanud tsütokroom P450 isoensüümid. Asatsidiini *in vitro* uuring inimese hepatotsüütide kultuuridega näitab, et asatsidiin ei indutseeri kontsentratsioonis 1,0 µmol/l

kuni 100 µmol/l (st kliiniliselt saavutatavatest kontsentratsioonidest kuni ligikaudu 30 korda suuremates kontsentratsioonides) CYP 1A2, 2C19, 3A4 ega 3A5. Uuringus, milles hinnati terve rea P450 isoensüümide (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4) inhibitsiooni, ei inhibeerinud asatsitidiin neid kontsentratsioonides kuni 100 µmol/l. Seetõttu on CYP-ensüümi indutseerimine või inhibeerimine asatsitidiini poolt kliiniliselt saavutatavates plasmakontsentratsioonides ebatõenäoline.

### Eritumine

Asatsitidiin kaob vereplasmast kiiresti ja selle keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg ( $t_{1/2}$ ) pärast subkutaanset manustamist oli  $41 \pm 8$  minutit. Pärast asatsitidiini subkutaanset manustamist 75 mg/m<sup>2</sup> üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul akumuleerumist ei toimu. Asatsitidiini ja/või selle metaboliitide põhiline eliminatsioonitee on eritumine uriiniga. Pärast <sup>14</sup>C-asatsitidiini intravenoosset ja subkutaanset manustamist väljus vastavalt 85% ja 50% manustatud radioaktiivsusest uriiniga ja < 1% roojaga.

### Patsientide erirühmad

Maksakahjustuse (vt lõik 4.2), soo, vanuse või rassi mõju asatsitidiini farmakokineetikale ei ole formaalselt uuritud.

### *Lapsed*

Uuringu AZA-JMML-001 farmakokineetiline analüüs põhines 10 müelodüsplastilise sündroomiga ja 18 juveniilse müelomonotsütleukeemiaga lapse andmetel 1. tsükli 7. päeval (vt lõik 5.1). Müelodüsplastilise sündroomiga patsientide vanuse mediaan (vahemik) oli 13,3 (1,9...15) aastat ja juveniilse müelomonotsütleukeemiaga patsientidel 2,1 (0,2...6,9) aastat.

Pärast annuse 75 mg/m<sup>2</sup> intravenoosset manustamist saavutati asatsitidiin  $C_{max}$  nii müelodüsplastilise sündroomiga kui ka juveniilse müelomonotsütleukeemiaga rühmas kiiresti, 0,083 tunniga.  $C_{max}$ -i geomeetrised keskmised olid müelodüsplastilise sündroomiga ja juveniilse müelomonotsütleukeemiaga patsientidel vastavalt 1797,5 ja 1066,3 ng/ml ning  $AUC_{0-\infty}$  geomeetrised keskmised olid 606,9 ja 240,2 ng·h/ml. Jaotusruumala geomeetiline keskmine oli müelodüsplastilise sündroomiga ja juveniilse müelomonotsütleukeemiaga uuringus osalejatel vastavalt 103,9 ja 61,1 l. Müelodüsplastilise sündroomiga uuringus osalejatel oli asatsitidiini kogu plasmakontsentratsioon suurem; kuid nii AUC-l kui ka  $C_{max}$ -il oli mõõdukas kuni suur patsientidevaheline varieeruvus.

$t_{1/2}$  geomeetiline keskmine oli müelodüsplastilise sündroomiga ja juveniilse müelomonotsütleukeemiaga uuringus osalejatel vastavalt 0,4 ja 0,3 tundi ning kliirensi geomeetiline keskmine oli 166,4 ja 148,3 l/h.

Uuringu AZA-JMML-001 farmakokineetika koondandmeid võrreldi farmakokineetika andmetega 6 täiskasvanud uuringus osaleja kohta, kellele manustati müelodüsplastilise sündroomi raviks uuringus AZA-2002-BA-002 intravenoosselt 75 mg/m<sup>2</sup> asatsitidiini. Asatsitidiini keskmine  $C_{max}$  ja  $AUC_{0-t}$  olid pärast intravenoosset manustamist täiskasvanud patsientidele ja lastele sarnased (vastavalt 2750 ng/ml versus 2841 ng/ml ja 1025 ng·h/ml versus 882,1 ng·h/ml).

Uuringu AZA-AML-004 farmakokineetiline analüüs põhines kuue müelodüsplastilise sündroomiga lapse andmetel seitsmest, kellel oli vähemalt üks mõõdetav annusejärgne farmakokineetika kontsentratsioon (vt lõik 5.1). Ägeda müeloidse leukeemiaga patsientide vanuse mediaan (vahemik) oli 6,7 (2...12) aastat.

Pärast annuse 100 mg/m<sup>2</sup> korduvat manustamist olid  $C_{max}$ -i ja  $AUC_{0-\tau}$  geomeetrised keskmised 1. tsükli 7. päeval vastavalt 1557 ng/ml ja 899,6 ng·h/ml ning täheldati suurt uuringus osalejate vahelist varieeruvust (CV% vastavalt 201,6 ja 87,8%). Asatsitidiini  $C_{max}$  saavutati kiiresti, mediaanaeg oli 0,090 tundi pärast intravenoosset manustamist, ning see vähenes  $t_{1/2}$  geomeetriselise keskmisega 0,380 tundi. Kliirensi ja jaotusruumala geomeetrised keskmised olid vastavalt 127,2 l/h ja 70,2 l.

Farmakokineetiline (asatsitidiini) kontsentratsioon ägeda müeloidse leukeemiaga lastel, kellel tekkis

pärast esimest remissiooni molekulaarne retsidiiv, oli võrreldav müelodüsplastilise sündroomiga 10 lapse ja juveniilse müelomonotsütleukeemiaga 18 lapse koondandmetega ning samuti asatsitidiini kontsentratsiooniga müelodüsplastilise sündroomiga täiskasvanutel.

#### Neerukahjustus

Neerukahjustusel ei ole suurt mõju asatsitidiini farmakokineetilisele saadavusele pärast ühekordset ja korduvat subkutaanset manustamist. Pärast ühekordse 75 mg/m<sup>2</sup> annuse subkutaanset manustamist suurenesid süsteemse saadavuse keskmised väärtused (AUC ja C<sub>max</sub>) kerge, mõõduka ja raske neerukahjustusega uuritavatel vastavalt 11%...21%, 15%...27% ja 41%...66%, võrreldes normaalse neerutalitlusega uuritavatega. Süsteemne saadavus jäi siiski samasse üldisesse kontsentratsioonide vahemikku, mida täheldati normaalse neerutalitlusega uuritavatel. Asatsitidiini võib manustada neerukahjustusega patsientidele ilma algannust kohandamata, juhul kui neid patsiente hoolikalt jälgitakse toksilisuse suhtes, sest asatsitidiin ja/või selle metaboliidid erituvad eelkõige neerude kaudu.

#### Farmakogenoomika

Teadaolevate tsütidiin-deaminaasi polümorfismide toimet asatsitidiini metabolismile ei ole formaalselt uuritud.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Asatsitidiin kutsub *in vitro* nii bakterite kui ka imetaja rakusüsteemides esile geenimutatsioone ja kromosoomide kõrvalekaldeid. Asatsitidiini potentsiaalset kantserogeensust hinnati hiirtel ja rottidel. Asatsitidiin kutsus esile kasvajate teket emaste hiirte vereloomesüsteemis pärast intraperitoneaalset manustamist 3 korda nädalas 52 nädala jooksul. Hiirtel, kellele manustati asatsitidiini intraperitoneaalselt 50 nädala jooksul, suurenes lümforetikulaarse süsteemi, kopsude, rinnanäärme ja naha kasvajate esinemissagedus. Tumorigeensuse uuringus rottidega suurenes munandikasvajate esinemissagedus.

Varase embrüotoksilisuse uuringus hiirtega oli embrüo emakasiseste surmajuhtumite (resorptsiooni suurenemise) esinemissagedus 44% pärast asatsitidiini ühekordset intraperitoneaalset süsti organogeneesi ajal. Hiirtel, kellele manustati asatsitidiini kõva suulae sulgumise ajal või enne seda, avastati aju arenguhäireid. Rottidel asatsitidiin enne implantatsiooni manustamisel kõrvaltoimeid ei tekitanud, kuid organogeneesi ajal manustatuna oli see selgelt embrüotoksiline. Organogeneesi ajal tekkisid rottide loodetel järgmised häired: kesknärvisüsteemi anomaaliad (eksentsefaalia/entsefalotseele), jäsemete anomaaliad (mikromeelia, lampjalg, sündaktüülia, oligodaktüülia) vms (mikroftalmia, mikrognaatia, gastroskiis, ödeem ja roiete kõrvalekaldeid).

Asatsitidiini manustamine isastele hiirtele enne nende paaritamist ravimata emaste hiirtega vähendas nende viljakust ja põhjustas järglaste kaotust edasise embrüonaalse ja sünnijärgse arengu käigus. Isaste rottide ravi tulemusena vähenes nende munandite ja munandimanuste kaal, vähenes spermatoosidide arv, vähenes tiinestumise sagedus ning paaritatud emasloomadel suurenes ebanormaalsete embrüote ja embrüote kaotuse sagedus (vt lõik 4.6).

## **6 FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Mannitool (E421)

### **6.2 Sobimatus**

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**



## Avamata pulbrivial

3 aastat

### Pärast manustamiskõlblikuks muutmist

Kui Azacitidine Auxilia muudetakse manustamiskõlblikuks süsteveega, mida ei ole hoitud külmkapis, on manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaadi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 45 minuti jooksul temperatuuril 25°C ja 8 tunni jooksul temperatuuril 2°C...8°C.

Manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaadi kõlblikusaega võib pikendada manustamiskõlblikuks muutmisega süsteveega, mida on hoitud külmkapis (2°C...8°C). Kui Azacitidine Auxilia muudetakse manustamiskõlblikuks süsteveega, mida on hoitud külmkapis (2°C...8°C), on manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaadi keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 22 tunni jooksul temperatuuril 2°C...8°C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaat kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Kui ravim on manustamiskõlblikuks muudetud külmkapis mittehoitud süsteveega, võib ravimit säilitada kuni 8 tundi temperatuuril 2°C...8°C. Kui ravim on manustamiskõlblikuks muudetud külmkapis (2°C...8°C) hoitud süsteveega, võib ravimit säilitada kuni 22 tundi temperatuuril 2°C...8°C.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

### Avamata viaalid

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### Manustamiskõlblikuks muudetud suspensioon

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Värvitu I tüüpi klaasist 30 ml viaal butüülbromobutüülkummist korgi ja polüpropüleenist äratõmmatava alumiiniumkaanega, mis sisaldab 100 mg asatsitidiini.

Pakendi suurus: 1 viaal.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

### Soovitused ohutuks käsitlemiseks

Azacitidine Auxilia on tsütotoksiline ravim ja asatsitidiini suspensioonide käsitlemisel ja valmistamisel peab olema ettevaatlik, nagu teistegi potentsiaalselt toksiliste ühendite puhul. Tuleb järgida vähiravimite õige käsitlemise ja hävitamise korda.

Manustamiskõlblikuks muudetud asatsitidiini nahale sattumisel tuleb nahapinda kohe põhjalikult seebi ja veega pesta. Limaskestadele sattumisel loputada limaskesti põhjalikult veega.

### Juhised manustamiskõlblikuks muutmiseks

Azacitidine Auxilia tuleb manustamiskõlblikuks muuta süsteveega. Manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaadi kõlblikusaega võib pikendada manustamiskõlblikuks muutmisega süsteveega, mida on hoitud külmkapis (2 °C...8 °C). Täpsemad juhised manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaadi säilitamise kohta on esitatud allpool.

1. Valmis panna järgmised vahendid:  
asatsitidiini viaal(id); süstevee viaal(id); mittesteriilsed kirurgilised kindad; alkoholilapid; 5 ml süstimissüstal või -süstlad koos nõela või nõeltega.
2. Tõmmata süstlasse 4 ml süstevett, eemaldada kindlasti süstlasse jäänud õhk.
3. Torgata 4 ml süsteveega süstla nõel läbi asatsitidiinivialli kummikorgi ja süstida süstevesi viaali.

4. Eemaldada süstal ja nõel, seejärel loksutada viaali tugevasti kuni ühtlase häguse suspensiooni tekkimiseni. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml suspensiooni 25 mg asatsitiidiini (100 mg/4 ml). Manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaat on homogeenne, hägune suspensioon, mis ei sisalda tükke. Kui suspensioon sisaldab suuri osakesi või tükke, tuleb see hävitada. Suspensiooni ei tohi pärast manustamiskõlblikuks muutmist filtreerida, et toimeainet mitte eemaldada. Tuleb arvestada, et filtreid sisaldavad ka teatavad adapterid, teravikud ja suletud süsteemid; seepärast ei tohi ravimi manustamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist selliseid süsteeme kasutada.
5. Puhastada kummikork ja torgata viaali teine süstal nõelaga. Seejärel keerata viaal alaspidi, veendudes, et nõelaots ulatub vedelikupinnast allapoole. Tõmmata kolbi tagasi, õigeks annuseks vajaliku ravimikoguse väljatõmbamiseks, veendudes, et süstlasse ei ole jäänud õhku. Seejärel tõmmata nõelaga süstal viaalist välja ja visata nõel ära.
6. Võtta välja uus subkutaanne süstlanõel (soovitavalt 25 G) ja kinnitada see kindlalt süstla külge. Nõela ei tohi enne süstimist puhastada, et vähendada süstekohal paiksete reaktsioonide tekkimise sagedust.
7. Kui on vaja rohkem kui 1 viaal, tuleb korrata kõiki eelnevaid samme suspensiooni valmistamiseks. Kui annuse jaoks on vaja rohkem kui 1 viaal, tuleb annus jagada võrdselt (nt annus 150 mg = 6 ml, 2 süstalt, kummaski 3 ml). Peetumise tõttu viaalis ja nõelas ei pruugi olla võimalik kogu suspensiooni viaalist süstlasse tõmmata.
8. Annustamissüstlas olev suspensioon tuleb vahetult enne manustamist taastada. Laske valmis suspensiooniga süstlal enne manustamist kuni 30 minuti jooksul soojeneda ligikaudu temperatuurini 20 °C...25 °C. Kui on möödunud üle 30 minuti, tuleb suspensioon nõuetekohaselt hävitada ja valmistada uus annus. Suspensiooni taastamiseks veeretage süstalt kiiresti peopesade vahel kuni ühtlase häguse suspensiooni tekkimiseni. Kui suspensioon sisaldab suuri osakesi või tükke, tuleb see hävitada.

#### Manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaadi säilitamine

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

#### Annuse arvutamine

Koguannuse võib keha pindala põhjal arvutada järgmiselt:

$$\text{Koguannus (mg)} = \text{annus (mg/m}^2\text{)} \times \text{keha pindala (m}^2\text{)}$$

Järgmises tabelis on esitatud vaid näide asatsitiidiini annuste arvutamiseks keskmise kehapindala 1,8 m<sup>2</sup> alusel.

<u>Annus mg/m<sup>2</sup></u> <u>(% soovituslikust</u> <u>algannusest)</u>	<u>Koguannus keha pindala</u> <u>1,8 m<sup>2</sup> korral</u>	<u>Vajalik viaalide arv</u>	<u>Kokku vajalik</u> <u>manustamiskõlblikuks muudetud</u> <u>suspensiooni kogus</u>
75 mg/m <sup>2</sup> (100%)	135 mg	2 viaali	5,4 ml
37,5 mg/m <sup>2</sup> (50%)	67,5 mg	1 viaal	2,7 ml
25 mg/m <sup>2</sup> (33%)	45 mg	1 viaal	1,8 ml

#### Manustamisviis

Manustamiskõlblikuks muudetud Azacitidine Auxilia't süstitakse subkutaanselt (hoides nõela 45°...90° nurga all) 25 G nõelaga õlavarre, reie või kõhu piirkonda.

Üle 4 ml suurused annused süstitakse kahte eraldi kohta.

Süstimiskohti tuleb roteerivalt vahetada. Iga järgmine süst tuleb teha vähemalt 2,5 cm kaugusele eelmisest süstimiskohast ning mitte kunagi valulikule, verevalumiga, punetavale ega kõvenenud kohale.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**7 MÜÜGILOA HOIDJA**

Auxilia Pharma OÜ  
Salme 33  
Tartu 50106  
Eesti

**8 MÜÜGILOA NUMBER**

1038121

**9 ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE  
KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.09.2021

**10 TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

September 2022