

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Azacitidine ICG farma 25 mg/ml süstesuspensiooni pulber

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

### 100 mg viaal

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

### 150 mg viaal

Üks viaal sisaldab 150 mg asatsitidiini. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml suspensiooni 25 mg asatsitidiini.

INN. *Azacitidinum*

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, kes ei ole sobilikud vereloome tüvirakkude siirdamiseks:

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

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi asatsitidiiniga peab alustama ja jälgima kemoterapeutikumide kasutamise alal kogenud 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 tsüklit. 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 ICG farma'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, kreatiniin 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 (madalaim tase) 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 suurenemisenä pärast hematoloogilist toksilisust madalaimast tasemest vähemalt poole võrra madalaima taseme ja ravieelse taseme absoluutsest vahest (st vererakkude arv taastumisel  $\geq$  madalaim tase +  $(0,5 \times [ravieelne tase - madalaim tase])$ ).

*Patsiendid, kelle 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 asatsitidiiniga tekib hematoloogiline toksilisus, tuleb 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.

| Tsükli madalaim tase                          |                                   | Annus järgmisel tsükli, 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 +  $(0,5 \times [ravieelne tase - madalaim tase])$

*Patsiendid, kelle 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 asatsitidiiniga 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 asatsitidiini 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 tsükli, 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 x [ravieelne tase – madalaim tase])

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

### Erirühmad

#### *Eakad*

Spetsiaalne annuse kohandamine eakatele ei ole vajalik. Eakatel patsientidel on neerutalitluse langus tõenäolisem, mistõttu võib neerutalitluse jälgimine 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 järgmises tsüklis annust 50% võrra vähendada. Kreatiniini või urea seletamatu tõusu korral seerumis  $\geq 2$  korda üle ravieelsete väärtuste ja üle normvahemiku ülempiiri, tuleb järgmine tsüklis edasi lükata kuni normaalsete või ravieelsete tasemetega taastumiseni ja järgmises ravitsüklis 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. Asatsitidiin on vastunäidustatud kaugelearenenud pahaloomuliste maksakasvajatega patsientidele (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### *Lapsed*

Asatsitidiini 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 asatsitidiini 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 ravitsüklit. 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 kaugelearenenud pahaloomuliste maksakasvajatega patsientidele (vt lõik 4.3).

### Neerukahjustus

Patsientidel, kes said kombinatsioonravi intravenoosselt manustatava asatsitidiini ja teiste kemoterapeutikumidega, on teatatud neerutalitluse häiretest alates seerumi kreatiniinitaseme tõusust kuni neerupuudulikkuse ja surmani. Lisaks sellele tekkis 5-l 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 urea seletamatu tõusu korral seerumis tuleb annust vähendada või manustamine edasi lükata (vt lõik 4.2).

Patsiente tuleb nõustada 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 igat ravitsüklit 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 ravitsüklit, vt ka lõik 4.8.

### Südame- ja kopsuhaigused

Varasema südame raske paispuudulikkusega, kliiniliselt ebastabiilse südamehaigusega või kopsuhaigusega patsiente ei kaasatud olulise tähtsusega müügiloa 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 asatsitidiiniga 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), sulfotransferaasid (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). Meestel ei ole soovitatav ravi ajal last eostada ja nad peavad ravi ajal ja vähemalt 3 kuud pärast ravi kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Enne ravi alustamist peab meespatsientidele soovutama nõustamist sperma säilitamise kohta.

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusprofiili 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 febriline 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, oksendamine (tavaliselt 1. kuni 2. aste) või reaktsioonid süstekohal (77,1%; tavaliselt 1. kuni 2. aste).

#### *AML-iga 65-aastastel ja vanemate täiskasvanud, blaste luuüdis > 30%*

Kõige sagedamad tõsised kõrvaltoimed ( $\geq 10\%$ ) uuringu AZA-AML-001 asatsitidiini ravirühmas olid febriline 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%), peeringlus (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 febriline 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 mistahes peamises kliinilises uuringus täheldatud suurima esinemissageduse põhjal.

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

| Organsüsteemi klass                     | Väga sage  | Sage   | Aeg-ajalt | Harv | Teadmata                 |
|---|--|--|-----------|------|--------------------------|
| <b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b> | kopsupõletik* (sh bakteriaalne, viiruslik ja seennakkus), nasofarüingiit | sepsis* (sh bakteriaalne, viiruslik ja seennakkus), neutropeeniline sepsis*, hingamisteede infektsioon (sh ülemiste hingamisteede infektsioon ja bronhiit), kuseteede infektsioon, tselluliit, divertikuliit, suu seeninfektsioon, sinusiit, farüingiit, riniit, lihtherpes, nahainfektsioon |           |      | nekrotiseeri v fastsiit* |

| Organsüsteemi klass  | Väga sage  | Sage  | Aeg-ajalt  | Harv                         | Teadmata                                 |
|--|--|---|--|------------------------------|--|
| <b>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajakasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)</b> |  |   |  |                              | diferentseerumissündroom <sup>*, a</sup> |
| <b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>  | febriilne neutropeenia*, neutropeenia, leukopeenia, trombotsütopeenia, aneemia                         | pantsütopeenia*, luuüdi puudulikkus   |  |                              |  |
| <b>Immuunsüsteemi häired</b>   |  |   | ülitundlikkusreaktsioonid                                    |                              |  |
| <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*, süngoop, unisus, letargia   |  |                              |  |
| <b>Silma kahjustused</b>   |  | silmaverejooks, 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 febriilne neutrofiilne dermatoos, gangrenoosne püodermia |                              |  |
| <b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>  | artralgia, lihaste ja luude valu (sh selja-, luu- ja jäsemevalu)                                       | lihasspasmid, müalgia   |  |                              |  |
| <b>Neerude ja kuseteede häired</b>   |  | neerupuudulikkus*, hematuuria, seerumi kreatiniinitaseme tõus   | renaalne tubulaarne atsidoos                                 |                              |  |

| Organsüsteemi klass                                  | Väga sage   | Sage   | Aeg-ajalt | Harv                             | Teadmata |
|--|---|--|-----------|----------------------------------|----------|
| <b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b> | palavik*, väsimus, asteenia, valu rindkeres, erütem süstekohal, valu süstekohal, (täpsustamata) reaktsioon süstekohal | verevalum, hematoom, kõvenemine, lööve, sügelus, põletik, värvimuutus, sõlm ja verejooks (süsteekohal), halb enesetunne, külmavärinad, verejooks kateetri paigaldamise kohal |           | süsteekoha nekroos (süsteekohal) |          |
| <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, febriilne 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) kasutamise ja aneemia või trombotsütopeenia korral kanti üle verekomponente vastavalt vajadusele.

#### *Infektsioonid*

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

#### *Veritsemine*

Asatsitidiiniga ravitaval patsientidel võib tekkida veritsusi. On teatatud tõsisest 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 teatatud tõsisest 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, erütem ja nahakahjustus võivad vajada samaaegset ravi teiste ravimitega, näiteks antihistamiinide, kortikosteroidide ja mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (MSPVA-d). Neid nahareaktsioone tuleb eristada pehmete kudede infektsioonidest, mis tekivad mõnikord süstekohal. Turuletulekujärgselt on asatsitidiiniga seoses teatatud pehmete kudede infektsioonidest, k.a tselluliidist ja nekrotiseerivast fastsiidist, mis harvadel juhtudel lõppesid surmaga. Infektsioonide kõrvaltoimete kliinilist käitlust vt lõik 4.8 „Infektsioonid“.

#### *Seedetrakti kõrvaltoimed*



Kõige sagedamini teatatud seedetrakti kõrvaltoimed seoses asatsitidiini kasutamiseega 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 pehmendavaid aineid.

#### *Neeru kõrvaltoimed*

Asatsitidiiniga ravitavatel patsientidel on teatatud neerutalitluse kõrvalekalletest alates seerumi kreatiniinitaseme tõusust ja hematuuriast kuni renaalse tubulaarse atsidoosi, neerupuudulikkuse ja surmani (vt lõik 4.4).

#### *Maksa kõrvaltoimed*

Kasvaja ulatusliku levikuga metatstaatilise haigusega patsientidel on teatatud maksapuudulikkusest, progresseeruvast hepatilisest 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 patsienti [5,9%] vanuses  $\geq 85$  aastat, keda raviti 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 osalejal 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 manustamine katkestati (febrilne neutropeenia, neutropeenia).

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

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.raviamet.ee](http://www.raviamet.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> saamist, 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: kasvjavastased ained, pürimidiini analoogid; ATC-kood: L01BC07.

#### Toimemehhanism

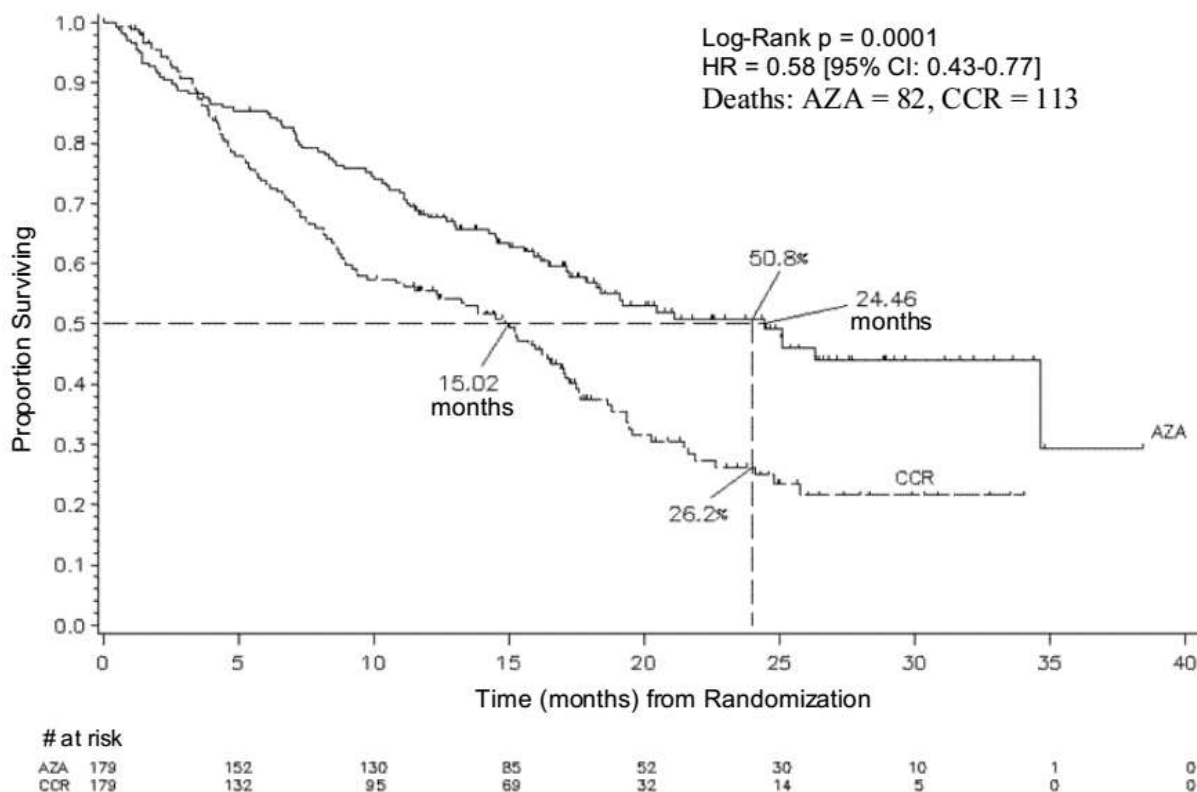
Asatsitidiin avaldab kasvjavastast toimet arvatavasti mitme mehhanismi vahendusel, k.a tsütotoksiline toime ebanormaalsetele vereloomerakkudele luuüdis ja DNA hüpometülatsioon. Asatsitidiini tsütotoksiline toime võib tuleneda mitmest mehhanismist, k.a DNA, RNA ja valgusünteesi pärssimine, liitumine RNA 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 taasavalbumine 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), tsütarabiin 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 tsükli (vahemik = 1...39) ja keskmiselt 10,2 tsükli. 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 astak testi 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).



*Proportion Surviving* = elumuse protsent

*Time (months) from Randomization* = randomiseerimisest möödunud aeg (kuudes)

*Log-Rank* = logaritmiline astaktest

*At risk* = riskiga patsientide arv

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

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

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

Vanuse järgi moodustatud alarühmade analüüsimisel suurenes mediaanne üldine elumuse 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 pikenemist 5,4 kuu võrra, stratifitseeritud logaritmilise astaktesti 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 ülekannetest 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 ( $p < 0,0001$ ).

Ravieelselt 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 luuüdis > 30%*

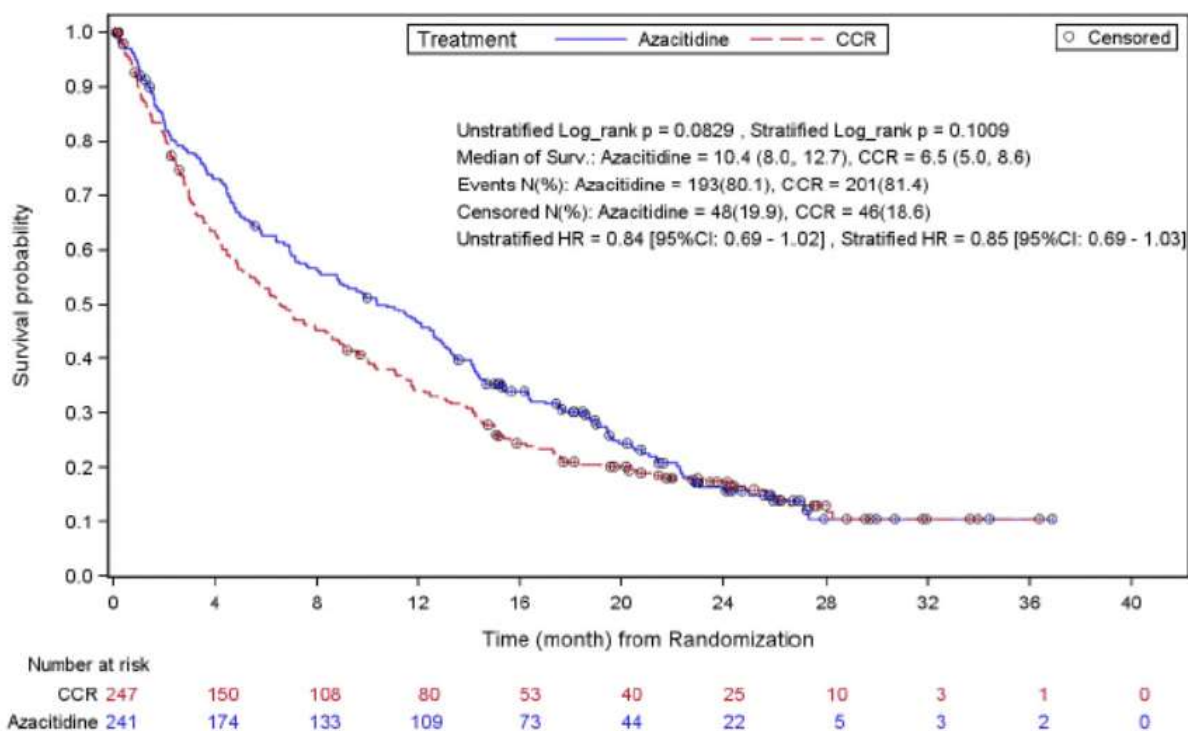
Allpool esitatud tulemused esindavad uuringus AZA-AML-001 uuritud ravikavatsuslikku populatsiooni (vt lõik 4.1 heakskiidetud näidustus).

Asatsitidiini efektiivsust ja ohutust uuriti rahvusvahelises, mitmekeskuselises, kontrollitud, avatud, paralleelrühmadega III faasi uuringus 65-aastaste ja vanemate patsientidega, kellel oli esmakordselt diagnoositud esmane või teisene AML, blaste luuüdis > 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 väikses 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  $75 \text{ mg/m}^2$  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 tavakeemiaravi 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 asatsitidiin ja 247 tavaraviskeem), 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 riskitiheduste suhe oli 0,85 (95% usaldusvahemik = 0,69; 1,03). Ühe aasta elulemuse määr oli asatsitidiiniga ravitud patsientidel 46,5% *versus* 34,3% tavaraviskeemiga patsientidel.



*Survival probability* = Elulemustõenäosus

*Time (months) from Randomization* = randomiseerimisest möödunud aeg (kuudes)

*Number at risk* = riskiga patsientide arv

*Treatment* = ravi

CCR = tavaravi

*Censored* = Tsenseeritud

*Unstratified Log\_rank* = kihitamata logaritmiline astaktest

*Stratified Log\_rank* = kihitatud logaritmiline astaktest

*Median of Survival* = elulemuse mediaan

*Events N* = Juhtude arv

*Censored* = tsenseeritud

*Unstratified HR* = kihitamata HR

*Stratified* = kihitatud HR

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 parima toetava ravi või parima toetava ravi ja madalaannuselise tsütarabiiniga, ning oli sarnane, võrreldes parima 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 ravielselt 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 ravielselt sõltusid erütrotsüütide ülekannetest, raviperioodil sõltumatu erütrotsüütide ülekannetest, võrreldes 27,6% (95% usaldusvahemik = 20,9; 35,1) patsientidest tavaraviskeemide koondrühmas. Patsientidel, kes ravielselt sõltusid erütrotsüütide ülekannetest ja saavutasid ravi ajal ülekannetest sõltumatu, oli erütrotsüütide ülekannetest sõltumatu 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 ravielselt sõltusid trombotsüütide ülekannetest, raviperioodil sõltumatu trombotsüütide ülekannetest, võrreldes 29,3% patsientidest tavaraviskeemide koondrühmas (95% usaldusvahemik = 19,7; 40,4). Patsientidel, kes ravielselt sõltusid trombotsüütide ülekannetest ja saavutasid ravi ajal ülekannetest sõltumatu, oli trombotsüütide ülekannetest sõltumatu 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 müelomonotsüüt leukeemiaga 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 müelomonotsüüt leukeemiaga patsiendil tekkis 3. tsükli 28. päevaks ravivastus, neist 11 uuringus osalejast 9 (50%) uuringus osalejale leidis kliiniline ravivastus kinnitust (3 uuringus osalejale kinnitatud täielik ravivastus (cCR) ja 6 uuringus osalejale kinnitatud osaline ravivastus (cPR)). Juveniilse müelomonotsüüt leukeemiaga kohordis asatsitidiiniga 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 vereülekaneid. 17-18 patsiendist tehti seejärel vereloome tüvirakkude siirdamine.

Uuringu ülesehituse tõttu (väike arv patsiente ja mitmesugused segavad tegurid) ei saa selle kliinilise uuringu põhjal järeldada, kas asatsitidiini kasutamine enne vereloome tüvirakkude siirdamist parandab juveniilse müelomonotsüüt leukeemiaga patsientide elulemust.

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

Seitset patsienti (mediaanne vanus 6,7 aastat [vahemik 2 kuni 12 aastat]; 71,4% poisid) raviti intravenoosse asatsitidiiniga  $100 \text{ mg/m}^2$  üks kord ööpäevas iga 28-päevase tsükli 1. kuni 7. päeval maksimaalselt 3 tsükli jooksul.

Viiel patsiendil oli 84. päeval minimaalse residuaalse haiguse (MRD) hindamine, neist 4 patsiendil oli saavutatud kas molekulaarne stabiliseerumine ( $n = 3$ ) või molekulaarne paranemine ( $n = 1$ ) ja 1 patsiendil oli tekkinud kliiniline retsidiiv. 6-17 patsiendist (90% [95% usaldusvahemik = 0,4, 1,0]), keda raviti asatsitidiiniga, tehti vereloome tüvirakkude siirdamine.

Väikese valimi tõttu ei saa asatsitidiini efektiivsust ägeda müeloidse leukeemiaga lastel kindlaks teha.

Ohutusteavet vt lõik 4.8.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Pärast ühekordset subkutaanset manustamist annuses  $75 \text{ mg/m}^2$  imendus asatsitidiin kiiresti ning maksimaalsed kontsentratsioonid vereplasmas  $750 \pm 403 \text{ ng/ml}$  saavutati 0,5 tundi pärast manustamist (esimese proovivõtmise aeg). Asatsitidiini absoluutne biosaadavus pärast subkutaanset manustamist võrreldes intravenoosse manustamisega (ühekordsed annused  $75 \text{ mg/m}^2$ ) oli kõveraalluse pindala (AUC) põhjal ligikaudu 89%.

Asatsitidiini subkutaanse manustamise kõveraalluse pindala ja maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas ( $C_{\text{max}}$ ) olid annusevahemikus 25 kuni  $100 \text{ mg/m}^2$  ligikaudu proportsionaalsed.

### Jaotumine

Pärast intravenooset manustamist oli keskmine jaotusmaht  $76 \pm 26 \text{ l}$  ja süsteemne kliirens  $147 \pm 47 \text{ l/h}$ .

### Biotransformatsioon

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

Asatsitidiin hüdrolyüsib spontaanselt ja deamineerub tsütidiin-deaminaasi vahendusel. Inimese maksa S9 fraktsioonides toimus metaboliitide moodustumine NADPH-st sõltumatult, mis näitab, et asatsitidiini metabolismi ei vahendanud tsütokroom P450 isoensüümid. Asatsitidiini *in vitro* uuring inimese hepatotsüütide kultuuridega näitab, et asatsitidiin ei indutseeri kontsentratsioonid 1,0 mikromol/l kuni 100 mikromol/l (st kliiniliselt saavutatavatest kontsentratsioonidest kuni ligikaudu 30 korda suuremates kontsentratsioonidest) 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 kontsentratsioonidest kuni 100 mikromol/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  $75 \text{ mg/m}^2$  üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul akumulatsioon ei toimu. Asatsitidiini ja/või selle metaboliitide põhiline eliminatsioonitee on eritumine uriiniga. Pärast  $^{14}\text{C}$ -asatsitidiini intravenooset ja subkutaanset manustamist väljus vastavalt 85% ja 50% manustatud radioaktiivsusest uriiniga ja < 1% roojaga.

### Eriühmad

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 müelomonotsüüt leukeemiaga 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 müelomonotsüüt leukeemiaga patsientidel 2,1 (0,2...6,9) aastat.

Pärast annuse  $75 \text{ mg/m}^2$  intravenooset manustamist saavutati asatsitidiini  $C_{\max}$  nii müelodüsplastilise sündroomiga kui ka juveniilse müelomonotsüüt leukeemiaga rühmas kiiresti, 0,083 tunniga.  $C_{\max}$ -i geomeetrised keskmised olid müelodüsplastilise sündroomiga ja juveniilse müelomonotsüüt leukeemiaga patsientidel vastavalt 1797,5 ja 1066,3 ng/ml ning  $\text{AUC}_{0-\infty}$  geomeetrised keskmised olid 606,9 ja 240,2 ng·h/ml. Jaotusruumala geomeetrisel keskmisel oli müelodüsplastilise sündroomi ja juveniilse müelomonotsüüt leukeemiaga uuringus osalejatel vastavalt 103,9 ja 61,1 l. Müelodüsplastilise sündroomiga uuringus osalejatel oli asatsitidiini kogu plasmakontsentratsioon suurem; kuid nii  $\text{AUC}$ -l kui ka  $C_{\max}$ -il oli mõõdukas kuni suur patsientidevaheline varieeruvus.

$t_{1/2}$  geomeetrisel keskmisel oli müelodüsplastilise sündroomiga ja juveniilse müelomonotsüüt leukeemiaga uuringus osalejatel vastavalt 0,4 ja 0,3 tundi ning kliirensi geomeetrisel keskmisel 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 intravenooselt  $75 \text{ mg/m}^2$  asatsitidiini. Asatsitidiini keskmine  $C_{\max}$  ja  $\text{AUC}_{0-t}$  olid pärast intravenooset manustamist täiskasvanud patsientidele ja lastele sarnased (vastavalt  $2750 \text{ ng/ml}$  versus  $2841 \text{ ng/ml}$  ja  $1025 \text{ ng·h/ml}$  versus  $882,1 \text{ ng·h/ml}$ ).

Uuringu AZA-AML-004 farmakokineetiline analüüs põhines 6 lapse andmetel 7 lapsest, kellel oli vähemalt üks manustamise järgne mõõdetav farmakokineetiline kontsentratsioon (vt lõik 5.1). Ägeda müeloidse leukeemiaga patsientide keskmine vanus (vahemik) oli 6,7 (2...12) aastat.

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

Farmakokineetiline (asatsitidiini) kontsentratsioon ägeda müeloidse leukeemiaga lastel, kellel tekkis pärast esimest remissiooni molekulaarne retsidiiv, oli võrreldav müelodüsplastilise sündroomiga 10 lapse ja juveniilse müelomonotsüüt leukeemiaga 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  $75 \text{ mg/m}^2$  annuse subkutaanset manustamist suurenesid süsteemse saadavuse keskmised väärtused ( $\text{AUC}$  ja  $C_{\max}$ ) 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 tsitidiin-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, mikrognatia, gastroskiis, ödeem ja roiete kõrvalekalded).

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 spermatoosoidide 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 pulbriviaal

4 aastat

### Pärast manustamiskõlblikuks muutmist

Kui asatsitidiini 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 kõlblikkusaega võib pikendada manustamiskõlblikuks muutmisega süsteveega, mida on hoitud külmkapis (2°C...8°C). Kui asatsitidiin muudetakse manustamiskõlblikuks süsteveega, mida on hoitud külmkapis (2°C...8°C), on manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaadi keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 32 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 32 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**

Selge värvitu klaasviaal ETFE kattega butüülkummist korgi ja alumiiniumkattega (100 mg pakendil valge ja 150 mg pakendil oranž).

##### Pakendi suurused

1 viaal, mis sisaldab 100 mg asatsitidiini.

1 viaal, mis sisaldab 150 mg asatsitidiini.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

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

##### Soovitused ohutuks käsitlemiseks

Asatsitidiin 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.

Rasedad ei tohi seda ravimit käistleda.

##### Juhised manustamiskõlblikuks muutmiseks

Asatsitidiini tuleb manustamiskõlblikuks muuta süsteveega. Manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaadi kõlblikkusaega võib pikendada manustamiskõlblikuks muutmisega süsteveega, mida on hoitud külmkapis (2 °C...8 °C). Täpsemad juhised manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaadi säilitamise kohta on esitatud lõigus 6.3.

1. Valmis panna järgmised vahendid:  
asatsitidiini viaal(id), süstevee viaal(id), mittesteriilsed kirurgilised kindad, alkoholilapid, süstimissüstal või -süstlad koos nõela või nõeltega.
2. Süstlasse tuleb tõmmata sobiv kogus süstevett (vt allolevat tabelit), eemaldades kindlasti süstlasse jäänud õhu.

| Sisaldus viaalis | Süstevee kogus | Lõplik kontsentratsioon |
|------------------|----------------|-------------------------|
| 100 mg           | 4 ml           | 25 mg/ml                |
| 150 mg           | 6 ml           | 25 mg/ml                |

- Süstevett sisaldava süstla nõel tuleb torgata läbi asatsitidiini viaali kummikorgi ja seejärel süstida süstevett viaali.
- Eemaldada süstal ja nõel, seejärel loksutada viaali tugevasti kuni ühtlase häguse suspensiooni tekkimiseni. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml suspensiooni 25 mg asatsitidiini. 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 ravimpreparaadi manustamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist selliseid süsteeme kasutada.
- Puhastada kummikork ja torgata viaali teine süstal nõelaga. Seejärel keerata vialalaspidi, 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 vialist välja ja visata nõel ära.
- 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.
- Kui on vaja rohkem kui 1 vial, tuleb korrata kõiki eelnevaid samme suspensiooni valmistamiseks. Peetumise tõttu vialis ja nõelas ei pruugi olla võimalik kogu suspensiooni vialist välja tõmmata.
- Annustamissüstlas olev suspensioon tuleb vahetult enne manustamist taastada. Laske manustamiskõlblikuks muudetud suspensiooniga süstlal enne manustamist kuni 30 minuti jooksul soojeneda temperatuurini ligikaudu 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.

#### Individaalse annuse arvutamine

Koguannuse võib kehapinna 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 asatsitidiini annuste arvutamiseks keskmise kehapindala 1,8 m<sup>2</sup> alusel.

| Annus mg/m <sup>2</sup><br>(% soovituslikust<br>algannusest) | Koguannus keha<br>pindala 1,8 m <sup>2</sup> korral | Vajalik vialide arv |             | Kokku vajalik<br>manustamiskõlblikuks<br>muudetud<br>suspensiooni kogus |
|--|---|---------------------|-------------|---|
|  |   | 100 mg vial         | 150 mg vial |   |
| 75 mg/m <sup>2</sup> (100%)                                  | 135 mg  | 2 vial              | 1 vial      | 5,4 ml  |
| 37,5 mg/m <sup>2</sup> (50%)                                 | 67,5 mg   | 1 vial              | 1 vial      | 2,7 ml  |
| 25 mg/m <sup>2</sup> (33%)                                   | 45 mg   | 1 vial              | 1 vial      | 1,8 ml  |

#### Manustamisviis

Manustamiskõlblikuks muudetud asatsitidiini 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**

UAB ICG farma  
Ukmerges str. 369A  
LT-12142, Vilnius  
Leedu

**8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

1129623

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 09.10.2023

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

oktoober 2023