

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vidaza 25 mg/ml süstesuspensiooni pulber

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks vial sisaldab 100 mg asatsitidiini. Pärast lahustamist sisaldab 1 ml suspensiooni 25 mg asatsitidiini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süstesuspensiooni pulber.

Valge lüofiliseeritud pulber.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

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

- 2. keskastme ja kõrge riskiga müelodüsplastilised sündroomid (MDS) vastavalt rahvusvahelisele prognostilise skoori süsteemile (IPSS);
- krooniline müelomonotsüüt leukeemia (CMML), 10%...29% lüüdi blastirakke ilma müeloproliferatiivse häireta;
- äge müeloidne leukeemia (AML) 20%...30% blastide ja multilineaarse düsplaasiaga vastavalt Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) klassifikatsioonile;
- äge müeloidne leukeemia blastide osakaaluga lüüdis > 30% vastavalt Maailma Terviseorganisatsiooni klassifikatsioonile.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Vidaza'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 päevas 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.

### 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 ja vajaduse korral ravivastuse ja toksilisuse jälgimiseks, kuid kindlasti enne iga ravitsükli algust.

#### *Annuse kohandamine hematoloogilise toksilisuse tõttu*

Hematoloogilist toksilisust määratletakse vererakkude väikseima arvuna ühe tsükli jooksul (madalaim tase), 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 vahest (s.t. vererakkude arv taastumisel  $\geq$  madalaim tase +  $(0,5 \times [\text{ravieelne tase} - \text{madalaim tase}]$ ).

*Patsiendid, kellel vererakkude arv ei ole ravieelselt langenud (s.t. 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 Vidaza'ga tekib hematoloogiline toksilisus, tuleb Vidaza 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.

Madalaim tase		Annuse % 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 +  $(0,5 \times [\text{ravieelne tase} - \text{madalaim tase}]$ )

*Patsiendid, kellel vererakkude arv on ravieelselt langenud (s.t. 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 Vidaza'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 Vidaza 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	Annuse % 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 +  $(0,5 \times [\text{ravieelne tase} - \text{madalaim tase}]$ )

Pärast annuse muutmist tuleb jätkata taas 28-päevaste tsüklitega.

## Eriühmad

### *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 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 tsüklil 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. Vidaza on vastunäidustatud kaugelearenenud pahaloomuliste maksakasvajaga patsientidele (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

### *Lapsed*

Vidaza ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0 kuni 17 aastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

## Manustamisviis

Kasutusvalmis Vidaza'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.

Ärge filtreerige suspensiooni pärast valmistamist. Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Kaugelearenenud pahaloomulised maksatumorid (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). Patsientidele peab soovitama 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 maksakasvajaga 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 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 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 südame-veresoonkonna või kopsuhaigusega patsientidega näitasid südame haigusjuhtude tekkesageduse olulist tõusu asatsitidiiniga (vt lõik 4.8). Seetõttu on soovitatav olla ettevaatlik, määrates asatsitidiini nendele patsientidele. Tuleb kaaluda patsiendi südame ja kopsude seisundi hindamist enne ravi alustamist ja ravi ajal.

### Nekrotiseeriv fastsiit

Vidaza'ga ravitavatel patsientidel on teatatud nekrotiseerivast fastsiidist, k.a surmaga lõppenud juhtudest. Patsientidel, kellel tekib nekrotiseeriv fastsiit, tuleb ravi Vidaza'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.

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

*In vitro* andmete põhjal näib, et tsütokroom P450 isoensüümid (CYP), UDP-glükuronüültransferaasid (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 ja mehed peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja kuni 3 kuud pärast ravi.

### 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 sigitada ja nad peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja kuni 3 kuud pärast ravi. Enne ravi alustamist peab meespatsientidele soovutama nõustamist sperma säilitamise kohta.

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Asatsitidiinil on kerge või mõõdukas toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Asatsitidiini kasutamisel on teatatud väsimuse tekkest. Seepärast on soovitatav olla ettevaatlik, juhtides autot või käsitsedes masinaid.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusprofiili kokkuvõte

*MDS-i, CMML-i ja AML-iga täiskasvanute populatsioon (20%...30% blaste luuüdis)*

97% patsientidest on tekkinud kõrvaltoimeid, mis arvatavasti võivad olla või on tõenäoliselt seotud Vidaza 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). Muud 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 ajuveejooks [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.–4. aste), seedetrakti nähud (60,6%), sealhulgas iiveldus, oksendamine (tavaliselt 1.–2. aste) või reaktsioonid süstekohal (77,1%; tavaliselt 1.–2. aste).

*AML-iga 65-aastaste ja vanemate täiskasvanute populatsioon, 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%), pööratud tunne (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.–2. aste), üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid, sealhulgas palavik (37,7%; tavaliselt 1.–2. aste) ja hematoloogilised nähud, sealhulgas febrilne neutropeenia (32,2%) ja neutropeenia (30,1%), (tavaliselt 3.–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 turuletuleku järgselt) esinenud kõrvaltoimed**

Organsüsteem	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	kopsupõletik* (k.a bakteriaalne, viiruslik ja seennakkus), nasofarüingiit	sepsis* (k.a bakteriaalne, viiruslik ja seennakkus), neutropeeniline sepsis*, hingamisteede infektsioon (k.a ülemiste hingamisteede infektsioon ja bronhiit), kuseteede infektsioon, tselluliit, divertikuliit, suu seeninfektsioon, sinusiit, farüingiit, riniit, lihtherpes, nahainfektsioon			nekrotiseeriv fastsiit*
<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>	pööratustunne, peavalu	koljusisene verejooks*, sünnkoop, unisus, letargia			
<b>Silma kahjustused</b>		silmaverejooks, sidekesta verejooks			
<b>Südame häired</b>		perikardiaalne efusioon			

Organüsteem	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
<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 (k.a ebamugavus-tunne ülakõhu ja kõhu piirkonnas)	seedetrakti verejooks* (k.a suuveejooks), verejooks hemorroididest, stomatiit, igemete veritsus, düspepsia			
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>			maksa-puudulikkus*, progresseeruv maksakooma		
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	petehhiad, sügelus (k.a generaliserunud), lööve, ekhümoos	purpur, alopeetsia, nõgestõbi, erüteem, makulaarne lööve	äge febrilne neutrofiilne dermatoos, gangrenoosne püodermia		
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>	artralgia, lihas-skeleti valu (k.a selja-, luu- ja jäsemevalu)	lihasspasmid, müalgia			
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>		neerupuudulikkus*, hematuuria, seerumi kreatiniinitaseme tõus	renaalne tubulaarne atsidoos		
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	palavik*, väsimus, asteenia, valu rindkeres, erüteem 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



## 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 hemogrammi, lükati asatsitidiini manustamist järgmises tsükliks edasi, manustati profülaktiliselt antibiootikume ja/või kasvufaktorit (nt G-CSF) kasutamiseega neutropeenia korral ning kanti üle verekomponente aneemia või trombotsütopeenia korral vastavalt vajadusele.

### *Infektsioonid*

Müelosupressioon võib kutsuda esile neutropeenia ja suurendada infektsiooniohtu. Asatsitidiiniga ravitavatel 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) neutropeenia raviks.

### *Veritsemine*

Asatsitidiiniga ravitavatel patsientidel võib tekkida veritsusi. On teatatud 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 ravitavatel patsientidel on teatatud 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 tsükli jooksul ja need tavaliselt 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). 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. Infektsioosete kõrvaltoimete kliinilist käsitlust vt lõik 4.8 „Infektsioonid“.

### *Seedetrakti kõrvaltoimed*

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed seedetraktis seoses asatsitidiini kasutamise 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.

### *Neerukõrvaltoimed*

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

### *Maksakõrvaltoimed*

Kasvaja ulatusliku levikuga metastaatilise haigusega patsientidel on teatatud 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 statistiliselt olulist 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 uuringus AZA-AML-001).

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Kliiniliste uuringute käigus teatati ühest asatsitidiini üleannustamise juhust. Patsiendil tekkis diarröa, iiveldus ja oksendamine pärast ühekordset intravenoosset 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: antineoplastilised ained, pürimidiini analoogid; ATC-kood: L01BC07

#### Toimemehhanism

Asatsitidiin avaldab kasvajakavastast 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.

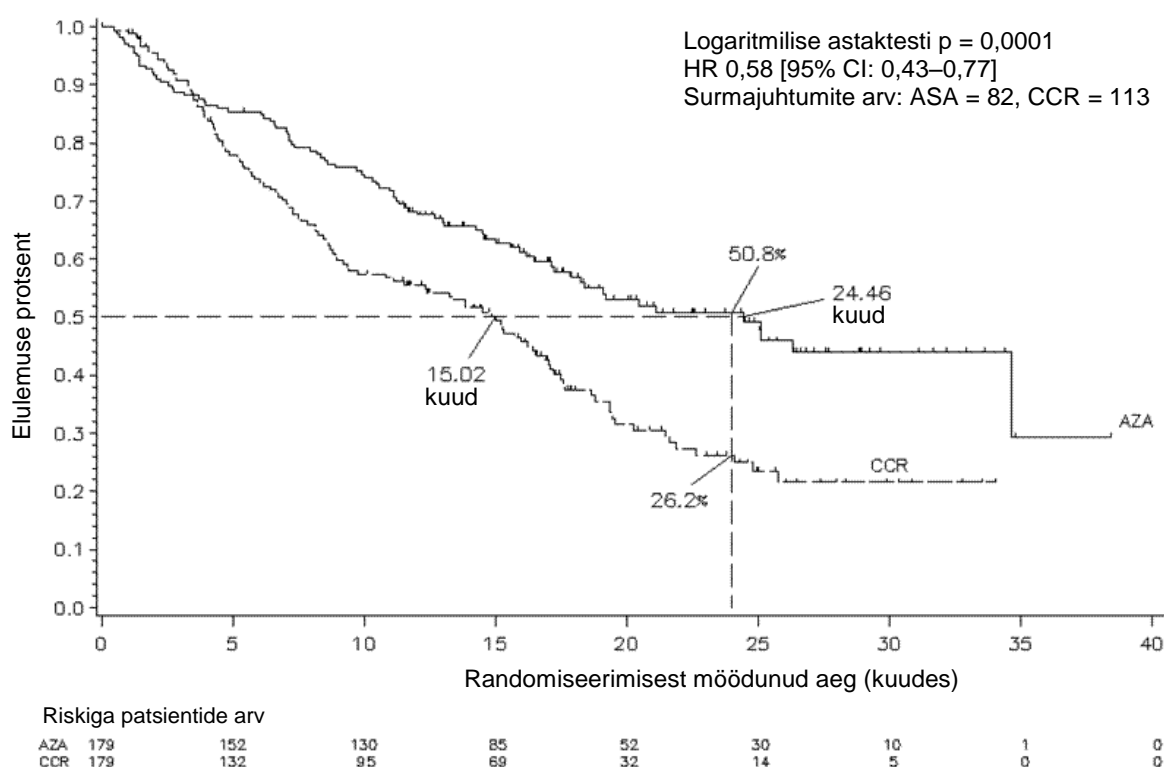
#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

Vidaza efektiivsus ja ohutust uuriti rahvusvahelise mitmekesuselise kontrollitud, avatud, randomiseeritud, paralleelrühmaga III faasi võrdleva uuringuga (AZA PH GL 2003 CL 001) järgmiste seisunditega täiskasvanud patsientidel: 2. keskastme ja kõrge riskiga MDS vastavalt rahvusvahelisele prognostilise skoori süsteemile (IPSS), refraktoorne aneemia blastide ülemäärase arvuga (RAEB), transformeeruv refraktoorne aneemia blastide ülemäärase arvuga (RAEB-T) ja modifitseerunud krooniline müelomonotsüüt leukeemia (mCMML) vastavalt FAB (prantsuse-ameerika-briti) klassifikatsioonile. RAEB-T-ga patsiente (21%...30% blaste) loetakse nüüd WHO kehtiva klassifikatsiooni kohaselt ägeda müeloidse leukeemiaga (AML) patsientideks. Asatsitidiini lisamist primärselt toetavale ravile (n = 179) võrreldi traditsiooniliste raviskeemide kasutamisega. Traditsioonilise raviskeemi hulka kuulus kas ainult parim toetav ravi (n = 105), tsütarabiin väikeses annuses koos prima toetava raviga (n = 49) või standardne sissejuhatav keemiaravi koos prima

toetava raviga (n = 25). Enne randomiseerimist valis arst patsientidele ühe kolmest traditsioonilisest raviskeemist. Seda eelnevalt valitud raviskeemi kasutati patsientidel, keda ei olnud randomiseeritud Vidaza 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. Vidazat manustati subkutaanselt annuses 75 mg/m<sup>2</sup> päevas 7 päeva jooksul, millele järgnes 21-päevane vaheaeg (28-päevane ravitsükkel), mediaanselt 9 tsüklit (vahemik = 1...39) ja keskmiselt 10,2 tsüklit. Ravikavatsusliku populatsiooni (ITT) mediaanne vanus oli 69 aastat (vahemik 38...88 aastat).

ITT analüüsis 358 patsiendi kohta (179 asatsitidiin ja 179 traditsiooniline raviskeem) oli Vidaza'ga 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 riskisuhe 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 = traditsiooniline raviskeem (*conventional care regimens*); HR = riskisuhe (*hazard ratio*).

Vidaza 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 Vidaza'ga 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 astaktesti p-väärtus oli 0,0025.

Ravi ajal Vidaza'ga vähenesid ka tsütopeniad ja nendega seotud sümptomid. Ravi Vidaza'ga 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 ( $p < 0,0001$ ).

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%).

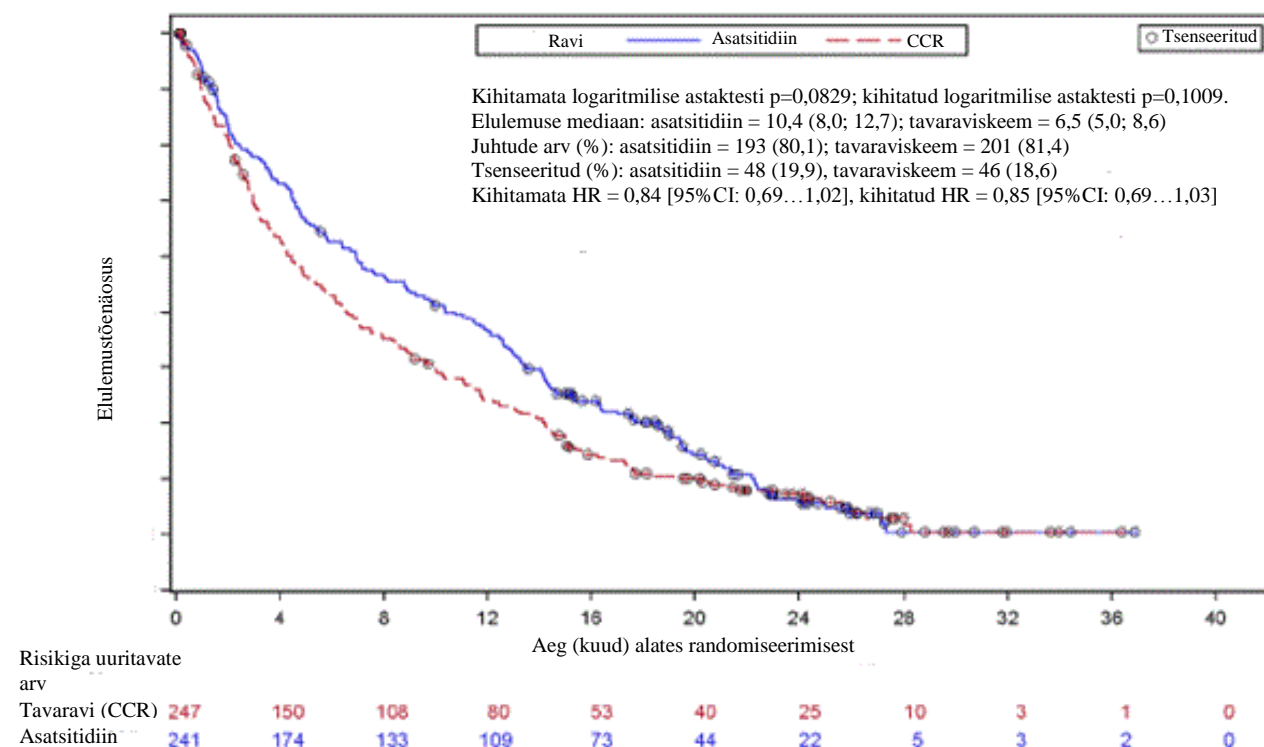
*AML-iga 65-aastaste või vanemate täiskasvanute populatsioon, blaste luuüdis > 30%*  
Allpool esitatud tulemused esindavad uuringus AZA-AML-001 uuritud ravikavatsuslikku populatsiooni (vt lõik 4.1, ametlik näidustus).

Vidaza 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 luuüdis > 30% WHO klassifikatsiooni kohaselt ja vereloome tüvirakkude siirdamine ei olnud näidustatud. Vidaza't 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 Vidaza'ga, järgisid valitud tavaraviskeemi. Osana uuringusse kaasamise kriteeriumitest pidi patsientide sooritusvõime olema 0–2 ECOG määratluse alusel ning tsütogeneetilised muutused pidid vastama keskmisele või kõrgele riskiastmele. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus.

Vidaza't 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 tavakeemiaravi saanud patsientidel mediaanselt 2 tsükli (vahemik: 1 kuni 3 induktioonravi tsükli ja 1 või 2 konsolideerivat tsükli).

Vidaza ja tavaraviskeemiga rühmades olid individuaalsed ravieelsed parameetrid võrreldavad. Uuritavate vanuse mediaan oli 75,0 aastat (vahemik: 64 kuni 91 aastat), 75,2% olid europiidsest 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 Vidaza ja 247 tavaraviskeem), oli elulemuse mediaan Vidaza'ga ravi korral 10,4 kuud, võrreldes 6,5 kuuga tavaraviskeemi korral, erinevusega 3,8 kuud, p-väärtusega 0,1009 (kahepoolne) stratifitseeritud logaritmilises astaktestis. Raviefekti riskisuhe oli 0,85 (95% usaldusvahemik = 0,69; 1,03). Ühe aasta elulemuse määr oli Vidaza'ga ravitud patsientidel 46,5% versus 34,3% tavaraviskeemiga patsientidel.



Eelnevalt määratletud ravieelsete prognostiliste tegurite suhtes kohandatud Coxi võrdeliste riskide mudeli kohaselt oli Vidaza riskisuhe 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 Vidaza'ga 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 ≥ 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 Vidaza kasuks. Mõnes eelnevalt määratletud alarühmas oli üldise elulemuse riskisuhe statistiliselt oluline, sealhulgas suure tsütogeneetilise riskiga patsientidel, müelodüsplastiliste muutustega AML-iga patsientidel, patsientidel vanuses > 75 aastat, naispatsientidel ja euroopiidsest 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 Vidaza 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 Vidaza'ga 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 Vidaza'ga ei saavutatud täielikku ravivastust.

Ravi Vidaza'ga parandas vererakkude arvu perifeerses veres ja vähendas erütrotsüütide ja trombotsüütide ülekannete vajadust. Patsienti loeti ravielselt sõltuvaks erütrotsüütide ja 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.

Vidaza 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 Vidaza rühmas 13,9 kuud ja tavaraviskeemidega rühmas seda ei saavutatud.

Vidaza 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 Vidaza 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 piirastusest näitavad kättesaadavad andmed, et patsientide elukvaliteet ravi ajal Vidaza'ga oluliselt ei halvene.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

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

Asatsitidiini kõveraalluse pindala ja maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas (C<sub>max</sub>) 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-glükuronüültransferaasid (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 kontsentratsioon 1,0 µmol/l kuni 100 µmol/l (s.t 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 päevas 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.

#### Erigrupid

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

#### 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 tõsise 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 kutsus *in vitro* nii bakterite kui ka imetaja rakusüsteemides esile geenimutatsioone ja kromosoomide kõrvalekaldeid. Asatsitidiini potentsiaalset kantserogeensust hinnati hiirtel ja rottidel. Asatsitidiin kutsus esile tuumorite 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 tuumorite esinemissagedus. Tumorigeensuse uuringus rottidega suurenes munandituumorite 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 või 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 spermatoosidide arv, vähenes tiinestumise sagedus ning suurenes paaritatud emasloomadel ebanormaalsete embrüote ja embrüote kaotuse sagedus (vt lõik 4.4).

## **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 lahustamist

Kui Vidaza lahustatakse süsteveega, mida ei ole hoitud külmkapis, on säilitamisel temperatuuril 25 °C tõendatud valmisravimi keemilis-füüsikalist stabiilsust 45 minuti vältel ja temperatuuril 2 °C...8 °C 8 tunni vältel.

Valmisravimi kõlblikkusaega võib pikendada lahustamisega süsteveega, mida on hoitud külmkapis (2 °C...8 °C). Kui Vidaza lahustatakse süsteveega, mida on hoitud külmkapis (2 °C...8 °C), on säilitamisel temperatuuril 2 °C...8 °C tõendatud valmisravimi keemilis-füüsikalist stabiilsust 22 tunni vältel.

Mikrobioloogilisest aspektist lähtuvalt tuleb valmisravim kohe ära kasutada. Kui seda ei tehta, vastutab säilitusaja ja säilitustingimuste eest enne kasutamist kasutaja ja see aeg ei tohiks lahustamisel külmkapis mitte hoitud süsteveega olla temperatuuril 2 °C...8 °C pikem kui 8 tundi ja lahustamisel külmkapis hoitud süsteveega temperatuuril 2 °C...8 °C mitte pikem kui 22 tundi.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

#### Avamata viaalid

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

#### Lahustatud suspensioon

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

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

Pakendi suurus: 1 viaal.

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

#### Soovitused ohutuks käsitlemiseks

Vidaza 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.

Lahustatud asatsitidiini nahale sattumisel tuleb nahapinda kohe põhjalikult seebi ja veega pesta. Limaskestadele sattumisel loputage limaskesti põhjalikult veega.



### Juhised lahustamiseks

Vidaza tuleb lahustada süsteveega. Valmisravimi kõlblikusaega võib pikendada lahustamisega süsteveega, mida on hoitud külmkapis (2 °C...8 °C). Täpsemad juhised valmisravimi säilitamise kohta on esitatud allpool.

1. Varuda valmis 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 süsteveet, eemaldades kindlasti võimaliku süstlasse jäänud õhu.
3. Torgata 4 ml süsteveega süstla nõel läbi asatsitidiiniviaali kummikorgi ja süstida süstevesi viaali.
4. Eemaldada süstal ja nõel, seejärel loksutada viaali tugevasti kuni ühtlase häguse suspensiooni tekkimiseni. Pärast segamist sisaldab 1 ml suspensiooni 25 mg asatsitidiini (100 mg/4 ml). Valmistoodet on homogeenne, hägune suspensioon, mis ei sisalda tükke. Kui suspensioon sisaldab suuri osakesi või tükke, tuleb see hävitada. Suspensiooni ei tohi pärast valmistamist filtreerida, et toimeainet mitte eemaldada. Tuleb arvestada, et filtreid sisaldavad ka teatavad adapterid, teravikud ja suletud süsteemid; seepärast ei tohi ravimi manustamiseks pärast valmis segamist 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 õigeaks 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, kummiski 3 ml). Peetumise tõttu viaalis ja nõelas ei pruugi olla võimalik kogu suspensiooni viaalist süstlasse tõmmata..
8. Annustamisüstlas 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.

### Valmisravimi säilitamine

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

### Konkreetse 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 konkreetsete 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</u> <u>pindala 1,8 m<sup>2</sup> korral</u>	<u>Vajalik viaalide arv</u>	<u>Kokku vajalik valmis</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

Segatud Vidaza<sup>®</sup> 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**

Celgene Europe B.V.  
Winthontlaan 6 N  
3526 KV Utrecht  
Holland

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/08/488/001

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17. detsember 2008  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13. november 2013

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Celgene Europe Ltd  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Ühendkuningriik

Celgene Distribution B.V.  
Winthontlaan 6 N  
3526 KV Utrecht  
Holland

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Vidaza 25 mg/ml süstesuspensiooni pulber  
Asatsitidiin

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

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

**3. ABIAINED**

Sisaldab ka mannitooli.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Süstesuspensiooni pulber.  
1 viaal – 100 mg

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Ainult ühekordseks kasutamiseks. Enne manustamist loksutage suspensiooni tugevasti.  
Subkutaanne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Tsütotoksiline

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

Valmisravimi kõlblikkusaja kohta lugege pakendi infolehel.

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Celgene Europe B.V.  
Winthontlaan 6 N  
3526 KV Utrecht  
Holland

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/08/488/001

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:



**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**VIAALI ETIKETT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Vidaza 25 mg/ml süstesuspensiooni pulber  
Asatsitidiin  
Subkutaanne

**2. MANUSTAMISVIIS**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

100 mg

**6. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## **Pakendi infoleht: teave kasutajale**

### **Vidaza 25 mg/ml süstesuspensiooni pulber** Asatsitidiin

#### **Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Vidaza ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Vidaza kasutamist
3. Kuidas Vidaza't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Vidaza't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

### **1. Mis ravim on Vidaza ja milleks seda kasutatakse**

#### **Mis ravim on Vidaza**

Vidaza on vähivastane ravim, mis kuulub antimetaboliitideks nimetatavate ravimite rühma. Vidaza sisaldab toimeainena asatsitidiini.

#### **Milleks Vidaza't kasutatakse**

Vidaza't kasutatakse täiskasvanutel, kellele ei ole võimalik siirdada tüvirakke, järgmiste haiguste raviks:

- kõrgema riskiga müelodüsplastiline sündroom (MDS);
- krooniline müelomonotsüüt leukeemia (CMML);
- äge müeloidne leukeemia (AML).

Need on luuüdi kahjustavad haigused, mis võivad häirida vererakkude tavapärast moodustumist.

#### **Kuidas Vidaza toimib**

Vidaza toime seisneb vähirakkude kasvu takistamises. Asatsitidiin siseneb rakkude geenidesse (ribonukleiinhape (RNA) ja desoksüribonukleiinhape (DNA)). Arvatakse, et see muudab geenide sisse- ja väljalülitamist rakkudes ja mõjutab ka uue RNA ja DNA tootmist. Need toimed kõrvaldavad eeldatavasti uute vererakkude küpsemise ja kasvuga seotud probleeme luuüdis, mis põhjustavad müelodüsplastilisi häireid ning hävitavad leukeemia puhul vähirakke.

Kui teil on küsimusi Vidaza toimimise kohta või selle kohta, miks see ravim on teile määratud, pidage nõu arsti või meditsiiniõega.

### **2. Mida on vaja teada enne Vidaza kasutamist**

#### **Ärge kasutage Vidaza't**

- kui olete asatsitidiini või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on kaugelarenenud maksavähk;
- kui te imetate last.

## **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Vidaza kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil on vereliistakute, puna- või valgeliblede arv teie veres langenud;
- kui teil on neeruhaigus;
- kui teil on maksahaigus;
- kui teil on kunagi olnud südamehaigus või südameinfarkt või kopsuhaigus.

### Vereanalüüs

Enne ravi alustamist Vidaza'ga ja enne igat raviperioodi (ehk ravitsükli) tehakse teile vereanalüüs. Sellega kontrollitakse, et teil on piisavalt vererakke ning maks ja neerud töötavad korralikult.

## **Lapsed ja noorukid**

Vidaza't ei soovitata kasutada lastel ega noorukitel vanuses kuni 18 aastat.

## **Muud ravimid ja Vidaza**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. See on vajalik, kuna Vidaza võib mõjutada teiste ravimite toimet. Teised ravimid võivad mõjutada ka Vidaza toimet.

## **Rasedus, imetamine ja viljakus**

### Rasedus

Vidaza't ei tohi kasutada raseduse ajal, sest see võib teie last kahjustada.

Ravi ajal ja kuni 3 kuud pärast ravi peate kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Kui rasestute ravi ajal, rääkige sellest kohe arstile.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

### Imetamine

Vidaza kasutamise ajal ei tohi imetada last. Ei ole teada, kas see ravim imendub inimese rinnapiima.

### Viljakus

Mehed ei tohi sigitada last ravi ajal Vidaza'ga. Ravi ajal selle ravimiga ja kuni 3 kuud pärast ravi peate kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Kui soovite enne selle ravi algust oma spermat konserveerida, rääkige sellest arstile.

## **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Kõrvaltoimete, näiteks väsimuse tekkimisel ärge juhtige autot ega käsitsege tööriistu ega masinaid.

## **3. Kuidas Vidaza't kasutada**

Arst annab teile enne Vidaza manustamist teist ravimit iivelduse ja oksendamise vältimiseks iga ravitsükli algul.

- Soovitatav annus on 75 milligrammi kehapindala ruutmeetri (m<sup>2</sup>) kohta. Arst määrab teile selle ravimi annuse olenevalt teie üldseisundist, pikkusest ja kehakaalust. Arst kontrollib teie ravi kulgu ja võib vajaduse korral annust muuta.
- Vidaza't manustatakse ühe nädala jooksul iga päev, seejärel jäetakse 3-nädalane puhkeaeg. Seda ravitsükli korratakse iga 4 nädala järel. Tavaliselt tehakse läbi vähemalt 6 ravitsükli.

Seda ravimit manustab teile arst või õde nahaaluse (subkutaanse) süstina. Seda võib manustada reie, kõhu või õlavarre piirkonda naha alla.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

#### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

**Rääkige kohe arstile, kui te märkate mõnda järgmist kõrvaltoimet:**

- **Uimasus, värinad, kollatõbi, kõhupuhitus ja kergesti tekkivad verevalumid.** Need võivad olla maksapuudulikkuse sümptomid ja võivad olla eluohtlikud.
- **Säärte ja jalalabade tursed, seljavalu, vähenenud urineerimine, suurenenud janu, pulsi kiirenemine, pööritustunne ja iiveldus, oksendamine või isu vähenemine ja segasustunne, rahutus või väsimus.** Need võivad olla neerupuudulikkuse sümptomid, mis võib olla eluohtlik.
- **Palavik.** See võib tuleneda infektsioonist, mida põhjustab valgeliblede vähesus ning mis võib olla eluohtlik.
- **Valu rindkeres või hingeldus, millega võib kaasneda palavik.** See võib tuleneda kopsupõletikust ja võib olla eluohtlik.
- **Veritsemine.** Näiteks vere sisaldumine roojas tulenevalt mao- või sooleverejooksust või ajuvejooksust. Need võivad olla vereliistakute vähesuse sümptomid.
- **Raskendatud hingamine, huulte turse, sügelus või lööve.** See võib tuleneda allergilisest (ülitundlikkus)reaktsioonist.

Muud kõrvaltoimed.

**Väga sagedad kõrvaltoimed** (võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- Punaliblede vähesus (aneemia). Võite tunda väsimust ja olla kahvatu.
- Valgeliblede vähesus. Sellega võib kaasneda palavik. Teil võib tekkida tõenäolisemalt ka infektsioone.
- Vereliistakute vähesus (trombotsütopeenia). Teil võib tekkida rohkem verejookse ja verevalumeid.
- Kõhukinnisus, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine.
- Kopsupõletik.
- Valu rindkeres, hingeldus.
- Väsimus (kurnatus).
- Reaktsioon süstekohal, sealhulgas punetus, valu või nahareaktsioon.
- Isutus.
- Liigesevalud.
- Verevalumid.
- Nahalööve.
- Punased või lillad nahaalused laigud.
- Kõhuvalu.
- Sügelus.
- Palavik.
- Nina- või kurguvalu.
- Pööritustunne.
- Peavalu.
- Unehäired (unetus).
- Ninaverejooksud (epistaksis).
- Lihasevalud.
- Nõrkus (asteenia).
- Kehakaalu langus.
- Madal kaaliumisisaldus teie veres.

### **Sagedad kõrvaltoimed** (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st)

- Koljusisene verejooks.
- Bakteriaalne vereinfektsioon (sepsis). See võib tuleneda valgeliblede vähesusest.
- Luuüdi puudulikkus. See võib alandada puna- ja valgeliblede ja trombotsüütide taset.
- Aneemia vorm, mille puhul alaneb puna- ja valgeliblede ja trombotsüütide tase.
- Kuseteede infektsioon.
- Kül maville põhjustav viirusinfektsioon (herpes).
- Igemete veritsemine, mao- või sooleverejooks, hemorroididest põhjustatud veritsemine päraku ümbruses, verejooks silmas, nahaalune või nahasisene verejooks (hematoom).
- Vere sisaldumine uriinis.
- Suu või keele haavandid.
- Nahamuutused süstekohal. Need võivad olla paistetus, kõvad muhud, verevalum, nahasisene verejooks (hematoom), lööve, sügelus ja naha värvimuutused.
- Nahapunetus.
- Nahainfektsioon (tselluliit).
- Nina- ja kõriinfektsioon ehk kurguvalu.
- Nina valulikkus või eritis ninast või kõrvalurgetest (sinusiit).
- Kõrge või madal vererõhk (hüper- või hüpotensioon).
- Hingeldus liikudes.
- Kõri ja häälepaelte valu.
- Seedehäire.
- Letargia.
- Üldine halb enesetunne.
- Ärevus.
- Segasus.
- Juuste väljalangemine.
- Neerupuudulikkus.
- Dehüdratsioon.
- Valge katt keelel, põskede siseküljel ja mõnikord suulael, igemetel ja mandlitel (suuõone seeninfektsioon).
- Minestamine.
- Vererõhu langus püsti tõustes (ortostaatiline hüpotensioon), mis põhjustab pööratustunnet püsti tõustes või istudes.
- Unisus, uimasus (somniaolentsus).
- Verejooks kateetri paigaldamiskohal.
- Soolehaigus, mis võib põhjustada palavikku, oksendamist ja kõhuvalu (divertikuliit).
- Vedelik kopsude ümbruses (pleuraefusioon).
- Värinad (kül mavärinad).
- Lihasekrambid.
- Nahapinnast kõrgem sügelev lööve (nõgestõbi).
- Vedeliku kogunemine südame ümber (perikardiaalne efusioon).

### **Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed** (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st)

- Allergiline (ülitundlikkus-) reaktsioon.
- Värinad.
- Maksapuudulikkus.
- Suured ploomivärvi, nahapinnast kõrgemad valulikud laigud koos palavikuga.
- Valulikud nahahaavandid (gangrenoosne püodermia).

### **Harvad kõrvaltoimed** (võivad tekkida kuni 1 inimesel 1000-st)

- Kuiv köha.
- Sõrmeotste valutu jämenemine (trummipulksõrmed).
- Tuumori lüüsi sündroom – ainevahetusega seotud tüsistused, mis võivad tekkida vähiravi ajal ja mõnikord ka ilma ravita. Neid tüsistusi põhjustavad hävivate vähirakkude produktid ja need

võivad väljenduda järgmiste nähtudena: muutused vere keemilises koostises. kõrge kaaliumi-, fosfori-, kusi happesisaldus ja madal kaltsiumisisaldus, mis põhjustavad muutusi neerufunktsioonis või südamegevuses või krampe ja võivad mõnikord surmaga lõppeda.

**Teadmata** (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- Naha sügavamate kihtide infektsioon, mis levib kiiresti, kahjustades nahka ja kudesid, ning võib olla eluohtlik (nekrotiseeriv fastsiit).

### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi kaudu, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Vidaza't säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaali sildil ja karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Vidaza säilitamise eest hoolitseb teie arst, apteeker või meditsiiniõde. Nende ülesanne on ka ravimi ettevalmistamine ja kasutamata jäänud Vidaza õige hävitamine.

Selle ravimite avamata viaalid – ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### *Kohe kasutamisel*

Valmis suspensioon tuleb manustada 45 minuti jooksul.

### *Hiljem kasutamisel*

Lahustamisel süsteveega, mida ei ole hoitud külmkapis, tuleb valmis suspensioon kohe pärast lahustamist külmkappi (2 °C...8 °C) panna ja seda võib hoida külmkapis mitte rohkem kui 8 tundi. Lahustamisel süsteveega, mida on hoitud külmkapis (2 °C...8 °C), tuleb valmis suspensioon kohe pärast lahustamist külmkappi (2 °C...8 °C) panna ja seda võib hoida külmkapis mitte rohkem kui 22 tundi.

Valmis suspensiooniga süstlal tuleb lasta enne manustamist kuni 30 minuti jooksul soojeneda ligikaudu temperatuurini 20 °C...25 °C.

Kui suspensioon sisaldab suuri osakesi, tuleb see hävitada.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Vidaza sisaldab**

- Toimeaine on asatsitidiin. Üks viaal sisaldab 100 mg asatsitidiini. Pärast lahustamist 4 ml süsteveega sisaldab valmissuspensioon 25 mg/ml asatsitidiini.
- Abiaine on mannitool (E421).

### **Kuidas Vidaza välja näeb ja pakendi sisu**

Vidaza on valge süstesuspensiooni pulber, mida turustatakse klaasviaalis, mis sisaldab 100 mg asatsitidiini. Igas pakendis on üks Vidaza viaal.

### **Müügiloa hoidja**

Celgene Europe B.V.  
Winthontlaan 6 N  
3526 KV Utrecht  
Holland

### **Tootja**

Celgene Distribution B.V.  
Winthontlaan 6 N  
3526 KV Utrecht  
Holland

Celgene Europe Ltd  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
Ühendkuningriik

### **Infoleht on viimati uuendatud**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>. Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

---

### **Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:**

#### Soovitused ohutuks käsitlemiseks

Vidaza 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.

Lahustatud asatsitidiini nahale sattumisel tuleb nahapinda kohe põhjalikult seebi ja veega pesta.

Limaskestadele sattumisel loputage limaskesti põhjalikult veega.

#### Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud allpool (vt "Juhised segamiseks").

#### Juhised lahustamiseks

Vidaza tuleb lahustada süsteveega. Valmisravimi kõlblikkusaega võib pikendada lahustamisega süsteveega, mida on hoitud külmkapis (2 °C...8 °C). Täpsemad juhised valmisravimi säilitamise kohta on esitatud allpool.

1. Varuda valmis 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, eemaldades kindlasti võimaliku süstlasse jäänud õhu.
3. Torgata 4 ml süsteveega süstla nõel läbi asatsitidiiniviaali kummikorgi ja süstida süstevesi viaali.
4. Eemaldada süstal ja nõel, seejärel loksutada viaali tugevasti kuni ühtlase häguse suspensiooni tekkimiseni. Pärast segamist sisaldab 1 ml suspensiooni 25 mg asatsitidiini (100 mg/4 ml). Valmistoodet on homogeenne, hägune suspensioon, mis ei sisalda tükke. Kui suspensioon sisaldab suuri osakesi või tükke, tuleb see hävitada. Suspensiooni ei tohi pärast valmistamist filtreerida, et toimeainet mitte eemaldada. Tuleb arvestada, et filtreid sisaldavad ka teatavad adapterid, teravikud ja suletud süsteemid; seepärast ei tohi ravimi manustamiseks pärast valmis segamist 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. Suspensiooni temperatuur peab olema süstimisel ligikaudu 20 °C...25 °C. Suspensiooni taastamiseks veeretage süstalt kiiresti peopesade vahel kuni ühtlase häguse suspensiooni tekkimiseni. Kui suspensioon sisaldab suuri osakesi või tükke, tuleb see hävitada.

### Valmisravimi säilitamine

#### Kohe kasutamisel

Vidaza suspensiooni võib valmistada vahetult enne kasutamist ning valmis suspensioon tuleb manustada 45 minuti jooksul. Kui on möödunud üle 45 minuti, tuleb valmis suspensioon nõuetekohaselt hävitada ja valmistada uus annus.

#### Hiljem kasutamisel

Lahustamisel süsteveega, mida ei ole hoitud külmkapis, tuleb valmis suspensioon kohe pärast lahustamist külmkappi (2 °C...8 °C) panna ja seda võib hoida külmkapis mitte rohkem kui 8 tundi. Kui ravimit on hoitud külmkapis üle 8 tunni, tuleb suspensioon nõuetekohaselt hävitada ja valmistada uus annus.

Lahustamisel süsteveega, mida on hoitud külmkapis (2 °C...8 °C), tuleb valmis suspensioon kohe pärast lahustamist külmkappi (2 °C...8 °C) panna ja seda võib hoida külmkapis mitte rohkem kui 22 tundi. Kui ravimit on hoitud külmkapis üle 22 tunni, tuleb suspensioon nõuetekohaselt hävitada ja valmistada uus annus.

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.

### Konkreetsed 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 konkreetsete 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</u> <u>pindala 1,8 m<sup>2</sup> korral</u>	<u>Vajalik viaalide arv</u>	<u>Kokku vajalik valmis</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

Ärge filtreerige suspensiooni pärast valmistamist.

Segatud Vidaza'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.