

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

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Azacitidine Accord 25 mg/ml süstesuspensiooni pulber

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

### 100 mg viaal:

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

### 150 mg viaal:

Üks viaal sisaldab 150 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 või paakunud pulber.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Azacitidine Accord 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 müelomonotsütleukeemia (CMML), 10%...29% luuüdi blastrakke ilma müeloproliferatiivse häireta;
- äge müeloidne leukeemia (AML) 20%...30% blastide ja multilineaarse düsplaasiaga vastavalt Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) klassifikatsioonile;
- äge müeloidne leukeemia blastide osakaaluga luuüdis > 30% vastavalt Maailma Terviseorganisatsiooni klassifikatsioonile.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Azacitidine Accord'iga peab alustama ja jälgima kemoterapeutikumide kasutamise ajal kogenud arst. Patsiendid peavad saama premedikatsiooni antiemeetikumidega iivelduse ja oksendamise vältimiseks.

#### Annustamine

Esimese ravitsükli soovitatav 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).

Soovitatav 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.

Azacidine Accord'i 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 maksafunktsiooni 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 (madalaima tasemena) ühe tsükli jooksul, kui trombotsüütide arv on  $\leq 50,0 \times 10^9/l$  ja/või neutrofiilide absoluutarv on  $\leq 1 \times 10^9/l$ .

Taastumist määratletakse rakuliini(de) arvu suurenemisena pärast hematoloogilist toksilisust madalaimast tasemest vähemalt poole võrra madalaima taseme ja ravieelse taseme absoluutsest vahest (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 Azacidine Accord'iga tekib hematoloogiline toksilisus, tuleb Azacidine Accord'i järgmine ravitsükkel edasi lükata kuni trombotsüütide arvu ja neutrofiilide absoluutarvu taastumiseni. Kui taastumine saavutatakse 14 päeva jooksul, ei ole annuse kohandamine vajalik. Kui aga taastumist ei ole 14 päeva jooksul saavutatud, tuleb annust vähendada vastavalt järgmisele tabelile. Pärast annuse muutmist tuleb jätkata taas 28-päevaste tsüklitega.

Madalaimad tasemed tsükli jooksul		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 Azacidine Accord'iga 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 Azacidine Accord'i 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 järgmisest tsüklis taas 28-päevaste tsüklitega.

### Erirühmad

#### *Eakad*

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

#### *Neerukahjustusega patsiendid*

Asatsitidiini võib manustada neerukahjustusega patsientidele algannust kohandamata (vt lõik 5.2). Vesinikkarbonaadi sisalduse seletamatu vähenemise korral seerumis alla 20 mmol/l tuleb järgmises tsüklis annust 50% võrra vähendada. Kreatiniini või urea sisalduse seletamatu suurenemise 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 ametlikke uuringuid läbi viidud (vt lõik 4.4). Raske maksakahjustusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida kõrvaltoimete suhtes. Maksakahjustusega patsientidel ei ole soovitatav algannust enne ravi algust spetsiaalselt muuta; edasine annuse kohandamine peab põhinema hematoloogiliste laboriuuringute tulemustel. Azacitidine Accord 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 Azacitidine Accord'i 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 manustamiskõlblikuks muutmist. Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine 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 ravitsüklit. Pärast esimese tsükli soovitatava 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 ametlikke 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 neerufunktsiooni häiretest alates seerumi kreatiniinisalduse suurenemisest kuni neerupuudulikkuse ja surmani. Lisaks sellele tekkis viiel kroonilise müeloidse leukeemiaga (KML) uuritava ravi ajal asatsitidiini ja etoposiidiga renaalne tubulaarne atsidoos, mis oli määratletud kui vesinikarbonaadi sisalduse vähenemine seerumis tasemele < 20 mmol/l koos leeliselise uriini ja hüpokaleemiaga (kaalium seerumis < 3 mmol/l). Vesinikarbonaadi sisalduse seletamatu vähenemise korral seerumis alla 20 mmol/l või kreatiniini või urea seletamatu suurenemise korral seerumis tuleb annust vähendada või manustamine edasi lükata (vt lõik 4.2).

Patsientidele tuleb soovitada teatada oliguuria ja anuuria tekkest otsekohe tervishoiutöötajale.

Kuigi kõrvaltoimete esinemissageduses normaalse neerufunktsiooniga 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 maksafunktsiooni 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 suurenemist 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

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

Süstitava 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-glükuronüültransferaasid (UGT), sulfotransferaasid (SULT) ja glutatioontransferaasid (GST) asatsitidiini metabolismis ilmselt ei osale; nende metaboliseerivate ensüümidega seotud koostoimeid *in vivo* loetakse seetõttu ebatõenäoliseks.

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

Ametlikke ravimite koostoime uuringuid ei ole asatsitidiiniga läbi viidud.

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

##### Fertiilses eas naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

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

##### Rasedus

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

##### Imetamine

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

##### Fertiilsus

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

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### 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 asatsitidiini manustamisega.

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

Ravi ajal asatsitidiiniga kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid hematoloogilised kõrvaltoimed (71,4%), sealhulgas trombotsütopeenia, neutropeenia ja leukopeenia (tavaliselt 3. kuni 4. aste), seedetrakti nähud (60,6%), sealhulgas iiveldus, oksendamine (tavaliselt 1. kuni 2. aste) või reaktsioonid süstekohal (77,1%; tavaliselt 1. kuni 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 febriilne neutropeenia (25,0%), kopsupõletik (20,3%) ja palavik (10,6%). Teised, 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 febriilne 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 tõsise 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), nasofarüngiit	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, farüngiit, riniit, lihtherpes, nahainfektsioon			nekrotiseeri v fastsiit*

<b>Organsüsteem</b>	<b>Väga sage</b>	<b>Sage</b>	<b>Aeg-ajalt</b>	<b>Harv</b>	<b>Teadmata</b>
<b>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvjad (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 (k.a ebamugavustunne ülakõhu ja kõhu piirkonnas)	seedetrakti verejooks* (k.a suuveerejooks), verejooks hemorroididest, stomatiit, igemete veritsus, düspepsia			
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>			maksa-puudulikkus*, progresseeruv maksakooma		



Organsüsteem	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
<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>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>	artralgia, lihaste ja luustiku 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

<sup>a</sup> = vt lõik 4.4

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### *Hematoloogilised kõrvaltoimed*

Ravi ajal asatsitidiiniga kõige sagedamini ( $\geq 10\%$ ) teatatud hematoloogilised kõrvaltoimed olid muuhulgas aneemia, trombotsütopeenia, neutropeenia, febrilne neutropeenia ja leukopeenia, tavaliselt 3. või 4. aste. Nende juhtude tekke oht on kõige suurem esimese 2 tsükli jooksul ning hiljem esineb neid taastunud hematoloogilise funktsiooniga patsientidel harvemini. Enamiku hematoloogiliste kõrvaltoimete haldamiseks jälgiti hemogrammi, lükati asatsitidiini manustamist järgmises tsükliks edasi, manustati profülaktiliselt antibiootikume ja/või kasvufaktorit (nt G-CSF) kasutamisega 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. Anafülaksiaalse reaktsiooni korral tuleb ravi asatsitidiiniga kohe katkestada ja alustada asjakohast sümptomaatilist ravi.

### *Naha ja nahaaluskoeh kõrvaltoimed*

Enamik naha ja nahaaluskoega 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 need tavaliselt järgmiste tsüklite ajal vähenesid. Nahaaluskoeh 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 kasutamisega olid kõhukinnisus, diarröa, iiveldus ja oksendamine. Neid kõrvaltoimeid raviti sümptomaatiliselt, kasutades iivelduse ja oksendamise korral antiemeetikume, diarröa korral kõhulahtisusevastaseid ravimeid ning kõhukinnisuse korral lahtisteid ja/või rooja pehmedavaid aineid.

### *Neerukõrvaltoimed*

Asatsitidiiniga ravitavatel patsientidel on teatatud neerufunktsiooni kõrvalekalletest alates seerumi kreatiniinisalduse suurenemisest ja hematuuriast kuni renaalse tubulaarse atsidoosi, neerupuudulikkuse ja surmani (vt lõik 4.4).

### *Maksakõrvaltoimed*

Kasvaja ulatusliku levikuga metastaatilise 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 suurenemist esmaselt diagnoositud AML-iga patsientidel, keda raviti asatsitidiiniga (vt lõik 4.4).

### *Eakad*

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

### *Lapsed*

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

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

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

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

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

Kliinilise uuringu ajal asatsitidiiniga ravitud vähesel 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 kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) 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 rakendada 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 hüpomütatsioon. 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 hüpomütatsioonini. Normaalse rakutsükli regulatsioonis, rakkude diferentseerumises ja surmas osalevate hälbivalt metüülitud geenide DNA hüpomütatsiooni tulemuseks võib olla geenide taasavaldumine ja vähki pärssivate funktsioonide taastumine vähirakkude suhtes. DNA hüpomütatsiooni suhtelist tähtsust kliinilistele tulemustele, võrreldes asatsitidiini tsütotoksilisuse või muud liiki aktiivsusega, ei ole kindlaks määratud.

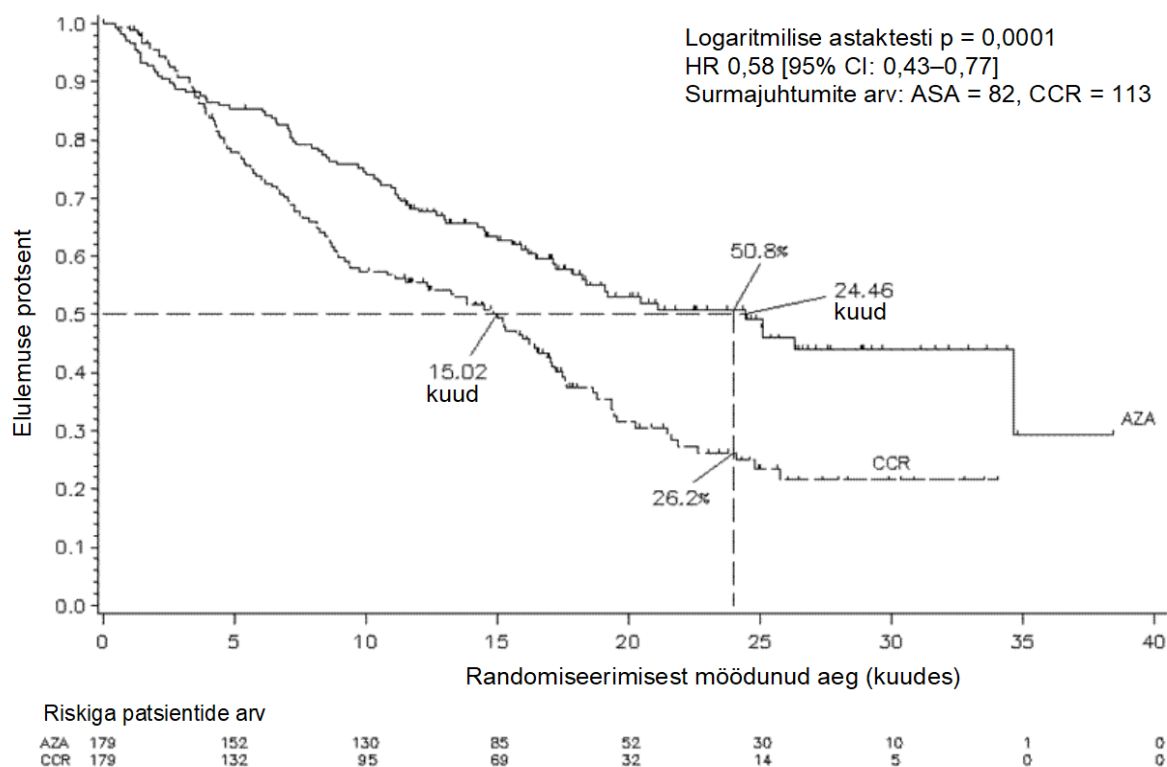
#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

Asatsitidiini efektiivsust ja ohutust uuriti rahvusvahelise mitmekeskuselise kontrolliga, avatud, randomiseeritud, paralleelrühmaga III faasi võrdleva uuringuga (AZA PH GL 2003 CL 001) järgmistele seisunditele 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 primale toetavale ravile (n = 179) võrreldi traditsiooniliste raviskeemide kasutamisega. Traditsioonilise raviskeemi hulka kuulus kas ainult parim toetav ravi (n = 105), tsütaraabiin väikeses annuses koos parima toetava raviga (n = 49) või standardne sissejuhatav keemiaravi koos parima toetava raviga (n = 25). Enne randomiseerimist valis arst patsientidele ühe kolmest traditsioonilisest raviskeemist. Seda eelnevalt valitud raviskeemi kasutati patsientidel, keda ei olnud randomiseeritud asatsitidiini rühma. Üheks kaasamiskriteeriumiks oli patsiendi üldseisund 0...2 Ida Onkoloogiaalase Koostöörühma (*Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG*) määratluse alusel. Teisese MDS-iga patsiente uuringusse ei kaasatud. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus. Asatsitidiini manustati subkutaanselt annuses 75 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas 7 päeva jooksul, millele järgnes 21-päevane vaheaeg (28-päevane ravitsükkel), mediaanselt 9 tsüklit (vahemik = 1...39) ja keskmiselt 10,2 tsüklit. Ravikavatsusliku populatsiooni (ITT) mediaanne vanus oli 69 aastat (vahemik 38...88 aastat).

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



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

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

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

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

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

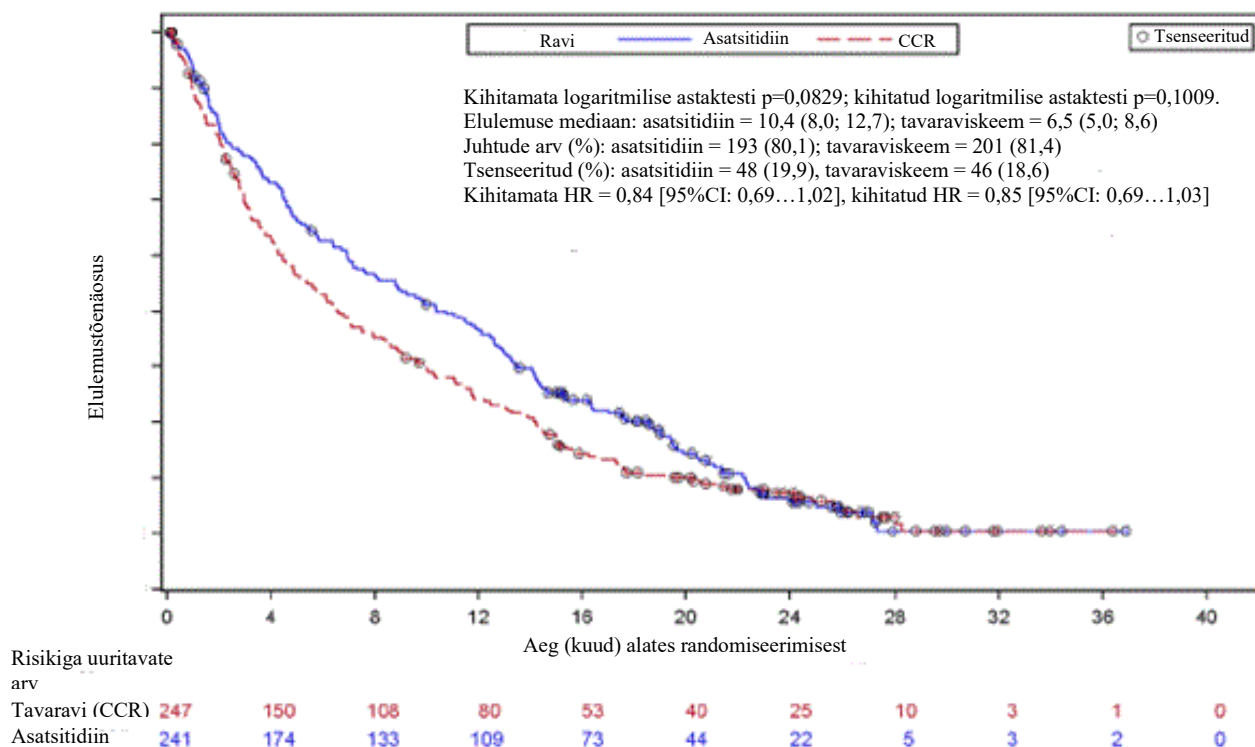
Asatsitidiini efektiivsust ja ohutust uuriti rahvusvahelises, mitmekeskuselises, kontrolliga, avatud, paralleelrühmadega III faasi uuringus 65-aastaste ja vanemate patsientidega, kellel oli äsja diagnoositud esmane või teisene AML, blaste luuüdis > 30% WHO klassifikatsiooni kohaselt ja vereloome tüvirakkude siirdamine ei olnud näidustatud. 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...2 ECOG määratluse alusel ning tsütogeneetilised muutused pidid vastama keskmisele või kõrgele riskiasemele. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus.

Asatsitidiini manustati subkutaanselt annuses 75 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas 7 päeva jooksul, millele järgnes 21-päevane puhkeperiood (28-päevane ravitsükkel) mediaanse kestusega 6 tsükli (vahemik: 1 kuni 28), ainult parimat toetavat ravi saanud patsientidel oli ravi mediaanne kestus 3 tsükli (vahemik: 1 kuni 20), tsütarabiini väikese annusega ravitud patsientidel mediaanselt 4 tsükli (vahemik: 1 kuni 25) ja intensiivset tavakeemiaravi saanud patsientidel mediaanselt 2 tsükli (vahemik: 1 kuni 3 induktsioonravi 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 euroopiidest rassist ja 59,0% olid mehed. Ravieelselt oli 60,7% täpsemalt määratlemata AML, 32,4% müelodüsplastiliste

muutustega AML, 4,1% raviga seotud müeloidne kasvaja ja 2,9% korduvate geneetiliste häiretega AML WHO klassifikatsiooni kohaselt.

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



Eelnevalt määratletud ravieelsete prognostiliste tegurite suhtes kohandatud Coxi võrdeliste riskide mudeli kohaselt oli asatsitidiini 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 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 ≥ 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 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 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 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.

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 piiratud 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 müelomonotsütleukeemiaga lastel. Kliinilise uuringu esmane eesmärk oli hinnata asatsitidiini mõju ravivastuse esinemissagedusele 3. tsükli 28. päeval.

Patsiente (müelodüsplastiline sündroom, n = 10; juveniilne müelomonotsütleukeemia, n = 18, 3 kuud kuni 15 aastat; 71% poisid) raviti intravenoosse asatsitidiiniga 75 mg/m<sup>2</sup> üks kord ööpäevas 28-päevase tsükli 1. kuni 7. päeval vähemalt 3 tsükli ja maksimaalselt 6 tsükli jooksul.

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

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

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

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

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

Valimi väiksuse tõttu ei saa asatsitidiini efektiivsust ägeda müeloidse leukeemiaga lastel tõestada.

Ohutuselast teavet vt lõik 4.8.

## 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 hüdrolüüsib 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 kontsentratsioonil 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<sub>1/2</sub>) pärast subkutaanset manustamist oli 41 ± 8 minutit. Pärast asatsitidiini subkutaanset



manustamist 75 mg/m<sup>2</sup> üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul akumuleerumist ei toimu. Asatsitidiini ja/või selle metaboliitide põhiline eliminatsioonitee on eritumine uriiniga. Pärast <sup>14</sup>C-asatsitidiini 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 ametlikult uuritud.

#### Lapsed

Uuringu AZA-JMML-001 farmakokineetiline analüüs põhines 10 müelodüsplastilise sündroomiga ja 18 juveniilse müelomonotsütleukeemiaga lapse andmetel 1. tsükli 7. päeval (vt lõik 5.1).

Müelodüsplastilise sündroomiga patsientide vanuse mediaan (vahemik) oli 13,3 (1,9...15) aastat ja juveniilse müelomonotsütleukeemiaga patsientidel 2,1 (0,2...6,9) aastat.

Pärast annuse 75 mg/m<sup>2</sup> intravenooset manustamist saavutati asatsitidiini C<sub>max</sub> nii müelodüsplastilise sündroomiga kui ka juveniilse müelomonotsütleukeemiaga rühmas kiiresti, 0,083 tunniga. C<sub>max</sub>-i geomeetriselised keskmised olid müelodüsplastilise sündroomiga ja juveniilse müelomonotsütleukeemiaga patsientidel vastavalt 1797,5 ja 1066,3 ng/ml ja AUC<sub>0-∞</sub> geomeetriselised keskmised olid 606,9 ja 240,2 ng h/ml. Jaotusruumala geomeetriselised keskmised olid müelodüsplastilise sündroomiga ja juveniilse müelomonotsütleukeemiaga uuringus osalejatel vastavalt 103,9 ja 61,1 l. Müelodüsplastilise sündroomiga uuringus osalejatel oli asatsitidiini kogu plasmakontsentratsioon suurem; kuid nii AUC-l kui ka C<sub>max</sub>-il oli mõõdukas kuni suur patsientidevaheline varieeruvus.

t<sub>1/2</sub> geomeetriselised keskmised olid müelodüsplastilise sündroomiga ja juveniilse müelomonotsütleukeemiaga uuringus osalejatel vastavalt 0,4 ja 0,3 tundi ning kliirensi geomeetriselised keskmised olid 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 mg/m<sup>2</sup> asatsitidiini. Asatsitidiini keskmine C<sub>max</sub> ja AUC<sub>0-t</sub> olid pärast intravenooset manustamist täiskasvanud patsientidele ja lastele sarnased (vastavalt 2750 ng/ml versus 2841 ng/ml ja 1025 ng h/ml versus 882,1 ng h/ml).

Uuringu AZA-AML-004 farmakokineetiline analüüs põhines kuue müelodüsplastilise sündroomiga lapse andmetel seitsmest, kellel oli vähemalt üks mõõdetav annusejärgne farmakokineetika kontsentratsioon (vt lõik 5.1). Ägeda müeloidse leukeemiaga patsientide vanuse mediaan (vahemik) oli 16,7 (2...12) aastat.

Pärast annuse 100 mg/m<sup>2</sup> korduvat intravenooset manustamist olid C<sub>max</sub>-i ja AUC<sub>0-1au</sub> geomeetriselised keskmised 1. tsükli 7. päeval vastavalt 1557 ng/ml ja 899,6 ng h/ml ning täheldati suurt uuringus osalejate vahelist varieeruvust (CV% vastavalt 201,6 ja 87,8%). Asatsitidiini C<sub>max</sub> saavutati kiiresti, mediaanaeg oli 0,90 tundi pärast intravenooset manustamist, ning see vähenes t<sub>1/2</sub> geomeetriselise keskmisega 0,380 tundi. Kliirensi ja jaotusruumala geomeetriselised keskmised olid vastavalt 127,2 ja 70,2 l/h.

Farmakokineetiline (asatsitidiini) kontsentratsioon ägeda müeloidse leukeemiaga lastel, kellel tekkis pärast esimest remissiooni molekulaarne retsidiiv, oli võrreldav müelodüsplastilise sündroomiga 10 lapse ja juveniilse müelomonotsütleukeemiaga 18 lapse koondandmetega ning samuti asatsitidiini kontsentratsiooniga müelodüsplastilise sündroomiga täiskasvanutel.

#### Neerukahjustus

Neerukahjustusel ei ole suurt mõju asatsitidiini farmakokineetilisele saadavusele pärast ühekordset ja korduvat subkutaanset manustamist. Pärast ühekordse 75 mg/m<sup>2</sup> annuse subkutaanset manustamist suurenesid süsteemse saadavuse keskmised väärtused (AUC ja C<sub>max</sub>) kerge, mõõduka ja tõsise neerukahjustusega uuritavatel vastavalt 11%...21%, 15%...27% ja 41%...66%, võrreldes normaalse

neerufunktsiooniga uuritavatega. Süsteemne saadavus jäi siiski samasse üldisesse kontsentratsioonide vahemikku, mida täheldati normaalse neerufunktsiooniga 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 ametlikult 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 spermatoosoidide 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

3 aastat.

Pärast lahustamist

Kui Azacitidine Accord'i lahustatakse süsteveega, mida ei ole hoitud külmkapis, on manustamiskõlblikuks muudetud ravimi säilitamisel kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 60 minuti jooksul temperatuuril 25 °C ja 8 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C.

Manustamiskõlblikuks muudetud ravimi kõlblikkusaega võib pikendada lahustamisega süsteveega, mida on hoitud külmkapis (2 °C...8 °C). Kui Azacitidine Accord'i lahustatakse süsteveega, mida on hoitud külmkapis (2 °C...8 °C), on manustamiskõlblikuks muudetud ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 22 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb manustamiskõlblikuks muudetud ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt lahustamisel külmkapis mitte hoitud süsteveega ületada 8 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C ja lahustamisel külmkapis hoitud süsteveega 22 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C.

#### 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 butüülkummist korgi ja plastnupuga alumiiniumümbrisega, mis sisaldab 100 mg või 150 mg asatsitidiini.

Pakendi suurused:

1 viaal sisaldab 100 mg asatsitidiini.

1 viaal sisaldab 150 mg asatsitidiini.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

##### Soovitused ohutuks käsitlemiseks

Azacitidine Accord on tsütotoksiline ravim ja asatsitidiini suspensioonide käsitlemisel ja valmistamisel peab olema ettevaatlik, nagu teistegi potentsiaalselt toksiliste ühendite puhul. Tuleb järgida vähivahendite 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

Azacitidine Accord'i tuleb lahustada süsteveega. Valmisravimi kõlblikkusaega võib pikendada lahustamisega süsteveega, mida on hoitud külmkapis (2 °C...8 °C). Täpsemad juhised manustamiskõlblikuks muudetud ravimi 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 asjakohane kogus süstevett (vt tabel allpool), eemaldades kindlasti võimaliku süstlasse jäänud õhu.

Viaali suurus	Süstevee kogus	Lõppkontsentratsioon
100 mg	4 ml	25 mg/ml
150 mg	6 ml	25 mg/ml

3. Torgata 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 või

150 mg/6 ml). Valmistood 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. 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.

#### 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>(% soovitavast algannusest)</u>	<u>Koguannus</u> <u>keha pindala 1,8 m<sup>2</sup> korral</u>	<u>Vajalik viaalide arv</u>		<u>Kokku vajalik</u> <u>valmis suspensiooni kogus</u>
		100 mg viaal	150 mg viaal	
75 mg/m <sup>2</sup> (100%)	135 mg	2 viaali	1 viaal	5,4 ml
37,5 mg/m <sup>2</sup> (50%)	67,5 mg	1 viaal	1 viaal	2,7 ml
25 mg/m <sup>2</sup> (33%)	45 mg	1 viaal	1 viaal	1,8 ml

#### Manustamisviis

Segatud Azacitidine Accord'i 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.

#### Erinõuded hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center  
Moll de Barcelona, s/n  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta  
08039 Barcelona  
Hispaania

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13. veebruar 2020

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti 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

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

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

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
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

Azacididine Accord 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.

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

### 3. ABIAINED

Sisaldab ka mannitooli.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstesuspensiooni pulber.

100 mg

150 mg

1 viaal

### 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

**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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center  
Moll de Barcelona, s/n  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta  
08039 Barcelona  
Hispaania

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**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)**

Azacididine Accord 25 mg/ml süstesuspensiooni pulber  
asatsitidiin  
Subkutaanne (s.c)

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

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

100 mg  
150 mg

**6. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## **Pakendi infoleht: teave kasutajale**

### **Azacididine Accord 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 Azacididine Accord ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Azacididine Accord'i kasutamist
3. Kuidas Azacididine Accord'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Azacididine Accord'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on Azacididine Accord ja milleks seda kasutatakse**

##### **Mis ravim on Azacididine Accord**

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

##### **Milleks Azacididine Accord'i kasutatakse**

Azacididine Accord'i 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 Azacididine Accord toimib**

Azacididine Accord'i 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 Azacididine Accord'i toimimise kohta või selle kohta, miks see ravim on teile määratud, pidage nõu arsti või meditsiiniõega.

#### **2. Mida on vaja teada enne Azacididine Accord'i kasutamist**

##### **Azacididine Accord'i ei tohi kasutada**

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

### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Azacitidine Accord'i 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.

Azacitidine Accord'i võib põhjustada tõsist immuunreaktsiooni, mida nimetatakse diferentseerumissündroomiks (vt lõik 4).

### Vereanalüüs

Enne ravi alustamist Azacitidine Accord'iga 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**

Azacitidine Accord'i ei soovitata kasutada lastel ega noorukitel vanuses kuni 18 aastat.

### **Muud ravimid ja Azacitidine Accord**

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

### **Rasedus, imetamine ja viljakus**

#### Rasedus

Azacitidine Accord'i ei tohi kasutada raseduse ajal, sest see võib teie last kahjustada.

Kui olete rasedumisvõimeline naine, peate Azacitidine Accord'i võtmise ajal ja kuni 6 kuud pärast ravi lõpetamist Azacitidine Accord'iga 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

Azacitidine Accord'i kasutamise ajal ei tohi imetada last. Ei ole teada, kas see ravim imendub inimese rinnapiima.

#### Viljakus

Mehed ei tohi sigitada last ravi ajal Azacitidine Accord'iga. Mehed peavad Azacitidine Accord'i võtmise ajal ja 3 kuud pärast ravi lõpetamist Azacitidine Accord'iga kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit.

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 Azacitidine Accord'i kasutada**

Arst annab teile enne Azacitidine Accord'i 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.

- Azacitidine Accord'i manustatakse ühe nädala jooksul iga päev, seejärel jäetakse 3-nädalane puhkeae. 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, pearinglus 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 ajuverejooks. 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.
- Pearinglus.
- 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.
- Külma- ja 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 paistetud, 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 (suuõõne seeninfektsioon).
- Minestamine.
- Vererõhu langus püsti tõustes (ortostaatiline hüpotensioon), mis põhjustab püsti tõustes või istudes pearinglust.
- Unisus, uimasus (somnolentsus).
- Verejooks kateetri paigaldamiskohal.
- Soolehaigus, mis võib põhjustada palavikku, oksendamist ja kõhuvalu (divertikuliit).
- Vedelik kopsude ümbruses (pleuraefusioon).
- Värinad (külmavärinad).
- Lihasekrampid.
- 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).
- Südamepauna põletik (perikardiit).

#### **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 südametegevuses 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).
- Tõsine immuunreaktsioon (diferentseerumissündroom), mis võib põhjustada palavikku, köha, hingamisraskust, löövet, vähenenud urineerimist, madalat vererõhku (hüpotensioon), käte või jalgade turseid ja kiiret kehakaalu suurenemist.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

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 teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Azacitidine Accord'i 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.

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

Selle ravimi avamata viaalid ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### *Kohe kasutamisel*

Valmis suspensioon tuleb manustada 60 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 Azacitidine Accord sisaldab**

- Toimeaine on asatsitidiin. Üks viaal sisaldab 100 mg või 150 mg asatsitidiini. Pärast lahustamist 4 ml või 6 ml süsteveega sisaldab valmissuspensioon 25 mg/ml asatsitidiini.
- Abiaine on mannitool (E421).

**Kuidas Azacitidine Accord välja näeb ja pakendi sisu**

Azacitidine Accord on valge süstesuspensiooni pulber, mida turustatakse klaasviaalis, mis sisaldab 100 mg või 150 mg asatsitidiini.

**Pakendi suurused**

1 viaal sisaldab 100 mg asatsitidiini.

1 viaal sisaldab 150 mg asatsitidiini.

**Müügiloa hoidja**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center

Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est 6<sup>a</sup> planta

08039 Barcelona

Hispaania

**Tootja**

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.

ul. Lutomierska 50

95-200 Pabianice

Poola

või

Laboratori Fundació Dau

C/ C, 12-14 Pol. Ind.

Zona Franca, Barcelona 08040

Hispaania

või

Accord Healthcare B.V.,

Winthontlaan 200,

3526 KV Utrecht,

Holland

**Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.**

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

Azacitidine Accord 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 lahustamiseks").

### Juhised lahustamiseks

Azacitidine Accord'i 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 asjakohane kogus süstevett, eemaldades kindlasti võimaliku süstlasse jäänud õhu.

Viaali suurus	Süstevee kogus	Lõppkontsentratsioon
100 mg	4 ml	25 mg/ml
150 mg	6 ml	25 mg/ml

3. Torgata 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 või 150 mg/6 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 viaali, 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. 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*

Azacidine Accord'i suspensiooni võib valmistada vahetult enne kasutamist ning valmis suspensioon tuleb manustada 60 minuti jooksul. Kui on möödunud üle 60 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.

## 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</u> <u>valmis suspensiooni</u> <u>kogus</u>
		100 mg viaal	150 mg viaal	
75 mg/m <sup>2</sup> (100%)	135 mg	2 viaali	1 viaal	5,4 ml
37,5 mg/m <sup>2</sup> (50%)	67,5 mg	1 viaal	1 viaal	2,7 ml
25 mg/m <sup>2</sup> (33%)	45 mg	1 viaal	1 viaal	1,8 ml

## Manustamisviis

Ärge filtreerige suspensiooni pärast valmistamist.

Segatud Azacidine Accord'i 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.

## Erinõuded hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.