

Ravimil on müügiluba lõppenud

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Asatsitidiin Celgene 25 mg/ml süstesuspensiooni pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal 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

Asatsitidiin Celgene 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 blastirakke 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 Asatsitidiin Celgene'ga peab alustama ja jälgima kemoterapeutikumide kasutamise ajal kogenud arst. Patsiendid peavad saama premedikatsiooni antiemeetikumidega iivelduse ja oksendamise vältimiseks.

Annustamine

Esimese ravitsükli soovituslik algannus kõikidele patsientidele, olenemata nende ravieelsetest hematoloogilistest laboratoorsetest väärtustest on 75 mg/m² 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 tsüklit. Ravi jätkatakse, kuni patsiendile on sellest kasu või kuni haiguse progresseerumiseni.

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

Laboratoorsed analüüsid

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 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 + $(0,5 \times [\text{ravieelse tase} - \text{madalaim tase}])$).

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 Asatsitidiin Celgene'ga tekib hematoloogiline toksilisus, tuleb Asatsitidiin Celgene 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 tsüklil, kui taastumist* ei saavutatud 14 päeva jooksul
Neutrofiilide absoluutarv ($\times 10^9/l$)	Trombotsüüdid ($\times 10^9/l$)	
$\leq 1,0$	$\leq 50,0$	50%
$> 1,0$	$> 50,0$	100%

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

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 Asatsitidiin Celgene'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 Asatsitidiin Celgene 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 tsüklil, kui taastumist ei saavutatud 14 päeva jooksul	
	Taastumine* ≤ 21 päeva jooksul	Taastumine* > 21 päeva jooksul
15–50%	100%	50%
$< 15\%$	100%	33%

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

Pärast annuse muutmist tuleb jätkata taas 28-päevaste tsüklitega.

Erirühmad

Eakad

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

Neerukahjustusega patsiendid

Asatsitidiini võib manustada neerukahjustusega patsientidele algannust kohandamata (vt lõik 5.2). Vesinikkarbonaadi taseme seletamatu languse korral seerumis alla 20 mmol/l tuleb järgmises tsüklis annust 50% võrra vähendada. Kreatiniini või uurea seletamatu tõusu korral seerumis ≥ 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. Asatsitidiin Celgene on vastunäidustatud kaugelearenenud pahaloomuliste maksakasvajaga patsientidele (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Lapsed

Asatsitidiin Celgene 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

Kasutusvalmis Asatsitidiin Celgene'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 valulikele, 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, neutropeeniga ja trombotsütopeeniaga, eelkõige esimese 2 ravitsükli jooksul (vt lõik 4.8). Hemogramm tuleb teha vajadusel ravivastuse ja toksilisuse jälgimiseks, kuid kindlasti enne igat ravitsüklit. Pärast esimese tsükli soovitusliku annuse manustamist tuleb järgmiste tsüklite annuseid vähendada või nende manustamine edasi lükata, lähtudes vererakkude madalaimast tasemest ja hematoloogilisest ravivastusest (vt lõik 4.2). 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) uuritava ravi ajal asatsitidiini ja etoposiidiga renaalne tubulaarne atsidoos, mis oli määratletud kui vesinikkarbonaadi taseme langus seerumis tasemele < 20 mmol/l koos leeliselise uriini ja hüpokaleemiaga (kaalium seerumis < 3 mmol/l). Vesinikkarbonaadi taseme seletamatu languse korral seerumis alla 20 mmol/l või kreatiniini või urea seletamatu tõusu korral seerumis tuleb annust vähendada või manustamine edasi lükata (vt lõik 4.2).

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 iga 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, määraes asatsitidiini nendele patsientidele. Tuleb kaaluda patsiendi südame ja kopsude seisundi hindamist enne ravi alustamist ja ravi ajal.

Nekrotiseeriv fastsiit

Asatsitidiiniga ravitavatel patsientidel on teatatud nekrotiseerivast fastsiidist, k.a surmaga lõppenud juhtudest. Patsientidel, kellel tekib nekrotiseeriv fastsiit, tuleb ravi Asatsitidiin Celgene'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 kõrvaltoimed, mis arvatavasti võivad olla või on tõenäoliselt seotud asatsitidiini manustamisega.

Olulise tähtsusega uuringus (AZA PH GL 2003 CL 001) kõige sagedamini täheldatud tõsised kõrvaltoimed olid febriline neutropeenია (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), trombotsütoopenia (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 trombotsütoopenia, neutropeenია 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 neutropeenია (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%), trombotsütoopenia (2,5%), neutropeenია (2,1%), tselluliit (2,1%), pööratudunne (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
Infektsioonid ja infestatsioonid	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			nekrotiseeriv fastsiit*
Vere ja lümfisüsteemi häired	febrilne neutropeenia*, neutropeenia, leukopeenia, trombotsütopeenia, aneemia	pantsütopeenia*, luuüdi puudulikkus			
Immuunsüsteemi häired			ülitundlikkus-reaktsioonid		
Ainevahetus- ja toitumishäired	anoreksia, vähenenud söögiisu, hüpokaleemia	dehüdratsioon		tuumori lüüsi sündroom	
Psühhiaatrilised häired	unetus	segasus, ärevus			
Närvisüsteemi häired	pööratustunne, peavalu	koljusisene verejooks*, sünnkoop, unisus, letargia			
Silma kahjustused		silma verejooks, sidekesta verejooks			
Südame häired		perikardiaalne efusioon	perikardiit		

Organsüsteem	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Vaskulaarsed häired		hüpotensioon*, hüpertensioon, ortostaatiline hüpotensioon, hematoom			
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	düspnoe, ninaverejooks	pleuraefusioon, pingutusdüspnoe, neelu- ja kõrivalu		interstitsiaalne kopsuhaigus	
Seedetrakti häired	diarröa, oksendamine, kõhukinnisus, iiveldus, kõhuvalu (k.a ebamugavus-tunne ülakõhu ja kõhu piirkonnas)	seedetrakti verejooks* (k.a suuveerejooks), verejooks hemorroididest, stomatiit, igemete veritsus, düspepsia			
Maksa ja sapiteede häired			maksa-puudulikkus*, progresseeruv maksakooma		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	petehhiad, sügelus (k.a generaliseerunud), lööve, ekhümoos	purpur, alopeetsia, nõgestõbi, erüteem, makulaarne lööve	äge febrilne neutrofiilne dermatoos, gangrenoosne phodermia		
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	artralgia, lihas-skeleti valu (k.a selja-, luu- ja jäsemevalu)	lihasspasmid, müalgia			
Neerude ja kuseteede häired		neerupuudulikkus*, hematuuria, seerumi kreatiniinitaseme tõus	renaalne tubulaarne atsidoos		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	palavik*, väsimus, astenia, valu rindkeres, erüteem süstekohal, valu süstekohal, (täpsustamata) reaktsioon süstekohal	verevalum, hematoom, kõvenemine, lööve, sügelus, põletik, värvimuutus, sõlm ja verejooks (süsteemil), halb enesetunne, külmavärinad, verejooks kateetri paigaldamise kohal		süsteemilise nekroos (süsteemil)	
Uuringud	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) kasutamisega neutropeenia korral ning kanti üle verekomponente aneemia või trombotsütopeenia korral vastavalt vajadusele.

Infektsioonid

Müelosuppressioon võib kutsuda esile neutropeenia ja suurendada infektsiooniohtu. Asatsitidiiniga ravitavatel patsientidel teatati tõsistest kõrvaltoimetest, nagu sepsis, sealhulgas neutropeentiline 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 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 tsükli jooksul ja need tavaliselt järgmiste tsüklite ajal vähenesid. Nahaaluskoes tekivad 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 pehmendavaid 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 ≥ 85 aastat (14 patsienti [5,9%] vanuses ≥ 85 aastat uuringus AZA-AML-001).

Lapsed

Uuringus AZA-JMML-001 raviti asatsitidiini'ga 28 last (vanusest 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 osalejal tekkis ravi ajal näht, mille tõttu ravimi kasutamine lõpetati (palavik, haiguse progresseerumine ja kõhuvalu).

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

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^2 , 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 kasvajakavast toimet arvatavasti mitme mehhanismi vahendusel, k.a tsütotoksiline toime ebanormaalsetele vereloomerakkudele luuüdis ja DNA hüpometülatsioon. Asatsitidiini tsütotoksiline toime võib tuleneda mitmest mehhanismist, k.a DNA, RNA ja valgusünteesi pärssimine, liitumine RNA ja DNA-ga ning DNA kahjustusradade aktiveerimine. Mittepeljunevad rakud on asatsitidiini suhtes suhteliselt tundetud. Asatsitidiini DNA-ga liitumise tulemusel DNA metüültransferaasid inaktiveeruvad, mis viib DNA hüpometülatsioonini. Normaalse rakutsükli regulatsioonis, rakkude diferentseerumises ja surmas osalevate hälbivalt metüülitud geenide DNA hüpometülatsiooni tulemuseks võib olla geenide taasavaldumine ja vähki pärssivate funktsioonide taastumine vähirakkude suhtes. DNA hüpometülatsiooni suhtelist tähtsust kliinilistele

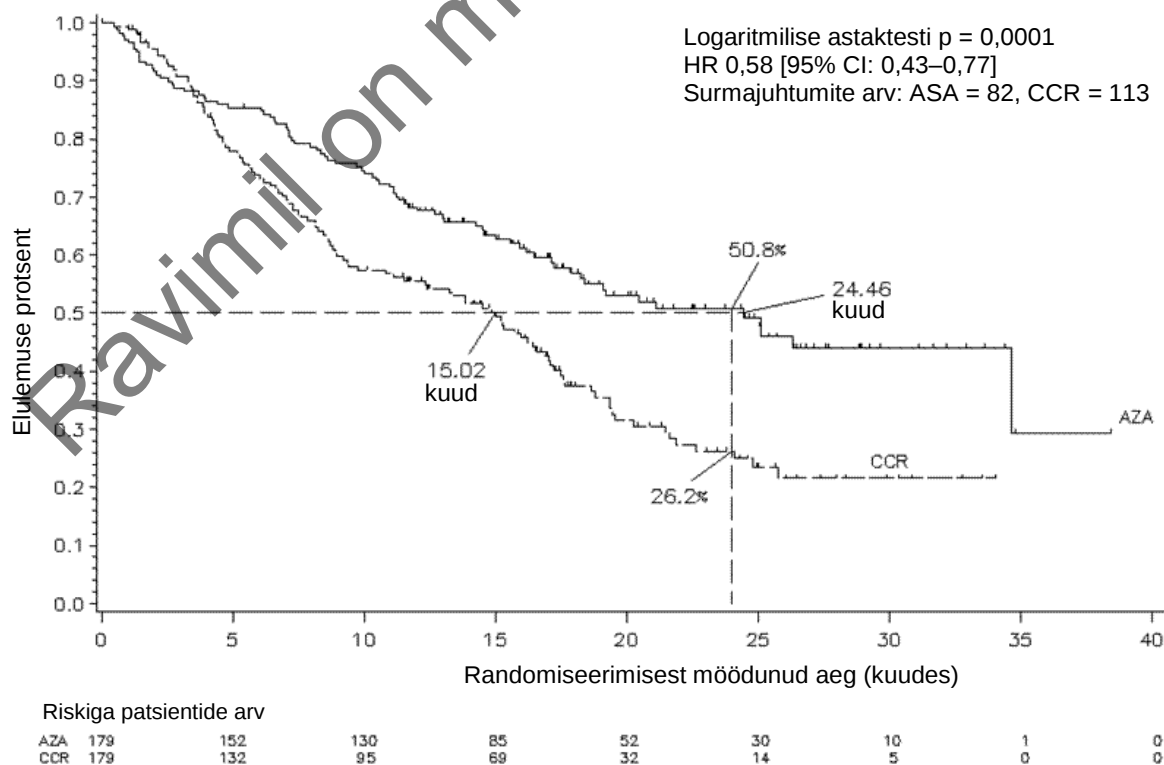
tulemustele, võrreldes asatsitidiini tsütotoksilisuse või muud liiki aktiivsusega, ei ole kindlaks määratud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

asatsitidiini efektiivsust 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 prognoostilise 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 parimale toetavale ravile (n = 179) võrreldi traditsiooniliste raviskeemide kasutamisega. Traditsioonilise raviskeemi hulka kuulus kas ainult parim toetav ravi (n = 105), tsütarabiin väikeses annuses koos parima toetava raviga (n = 49) või standardne sissejuhatav keemiaravi koos parima toetava raviga (n = 25). Enne randomiseerimist valis arst patsientidele ühe kolmest traditsioonilisest raviskeemist. Seda eelnevalt valitud raviskeemi kasutati patsientidel, keda ei olnud randomiseeritud asatsitidiini rühma. Üheks kaasamiskriteeriumiks oli patsiendi üldseisund 0...2 IIda 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/m² 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 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 = riskisuhe (*hazard ratio*).

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

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

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

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

Ravi ajal asatsitidiiniga vähenesid ka tsütopeeniad 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%).

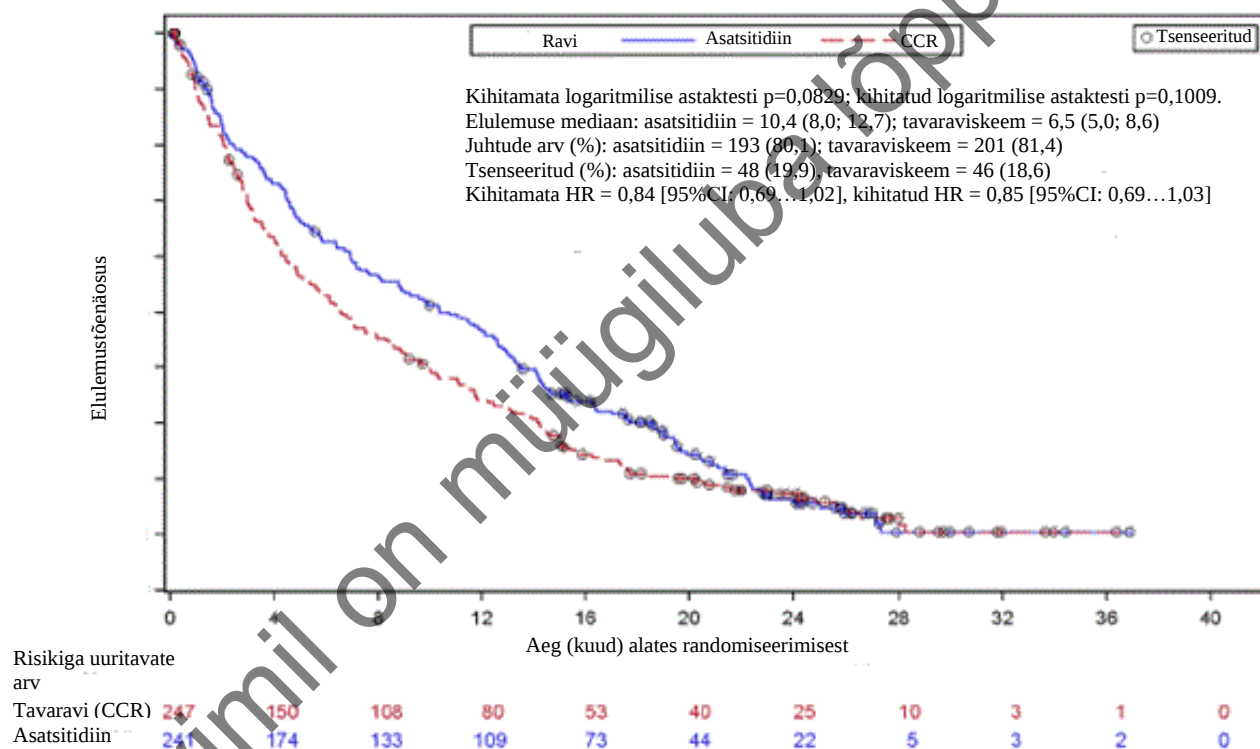
AML-iga 65-aastaste või vanemate täiskasvanute populatsioon, blaste luuüdis > 30%
Allpool esitatud tulemused esindavad uuringus AZA-AML-001 uuritud ravikavatsuslikku populatsiooni (vt lõik 4.1, ametlik näidustus).

Asatsitidiini efektiivsust ja ohutust uuriti rahvusvahelises, mitmekeskses, 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 vereloometüvirakkude siirdamine ei olnud näidustatud. Asatsitidiini koos parima toetava raviga ($n = 241$) võrreldi tavaraviskeemiga. Tavaraviskeemiks oli ainult parim toetav ravi ($n = 45$), tsütarabiin väikeses annuses koos parima toetava raviga ($n = 158$) või intensiivne tavakeemiaravi tsütarabiini ja antratsükliiniga koos parima toetava raviga ($n = 44$). Arst valis patsiendile ühe kolmest tavaraviskeemist enne randomiseerimist. Patsiendid, keda ei randomiseeritud ravile asatsitidiiniga, järgisid valitud tavaraviskeemi. Osana uuringusse kaasamise kriteeriumitest pidi patsientide sooritusvõime olema 0–2 ECOG määratluse alusel ning tsütogeneetilised muutused pidid vastama keskmisele või kõrgele riskiastmele. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus.

Asatsitidiini manustati subkutaanselt annuses 75 mg/m² ööpäevas 7 päeva jooksul, millele järgnes 21-päevane puhkeperiood (28-päevane ravitsükkel) mediaanse kestusega 6 tsükli (vahemik: 1 kuni 28), ainult parimat toetavat ravi saanud patsientidel oli ravi mediaanne kestus 3 tsükli (vahemik: 1 kuni 20), tsütarabiini väikese annusega ravitud patsientidel mediaanselt 4 tsükli (vahemik: 1 kuni 25) ja intensiivset tavaraviskeemiaravi saanud patsientidel mediaanselt 2 tsükli (vahemik: 1 kuni 3 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 euroopiidsest rassist ja 59,0% olid mehed. Ravieelselt oli 60,7% täpsemalt määratlemata AML, 32,4% müelodüsplastiliste muutustega AML, 4,1% raviga seotud müeloidne kasvaja ja 2,9% korduvate geneetiliste häiretega AML WHO klassifikatsiooni kohaselt.

Ravikavatsuslikus analüüsis, mis hõlmas 488 patsienti (241 asatsitidiini ja 247 tavaraviskeemi), oli elulemuse mediaan asatsitidiiniga ravi korral 10,4 kuud, võrreldes 6,5 kuuga tavaraviskeemi korral, erinevusega 3,8 kuud, p-väärtusega 0,1009 (kahepoolne) stratifitseeritud logaritmilises astaktestis. Raviefekti 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 ravieelselt 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.

Asatsitidiin Celgene rühmas saavutas 38,5% (95% usaldusvahemik = 31,1; 46,2) patsientidest, kes ravieelselt sõltusid erütrotsüütide ülekannetest, raviperioodil sõltumatu erütrotsüütide ülekannetest, võrreldes 27,6% (95% usaldusvahemik = 20,9; 35,1) patsientidest tavaraviskeemide koondrühmas. Patsientidel, kes ravieelselt sõltusid erütrotsüütide ülekannetest ja saavutasid ravi ajal ülekannetest sõltumatu, oli erütrotsüütide ülekannetest sõltumatu kestuse mediaan Asatsitidiin Celgene rühmas 13,9 kuud ja tavaraviskeemidega rühmas seda ei saavutatud.

Asatsitidiini rühmas saavutas 40,6% (95% usaldusvahemik = 30,9; 50,8) patsientidest, kes ravieelselt sõltusid trombotsüütide ülekannetest, raviperioodil sõltumatu trombotsüütide ülekannetest, võrreldes 29,3% patsientidest tavaraviskeemide koondrühmas (95% usaldusvahemik = 19,7; 40,4). Patsientidel, kes ravieelselt sõltusid trombotsüütide ülekannetest ja saavutasid ravi ajal ülekannetest sõltumatu, oli trombotsüütide ülekannetest sõltumatu kestuse mediaan asatsitidiini rühmas 10,8 kuud ja tavaraviskeemidega rühmas 19,2 kuud.

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

Lapsed

Uuring AZA-JMML-001 oli II faasi rahvusvaheline, mitmekeskuseline avatud uuring asatsitidiini farmakokineetika, farmakodünaamika, ohutuse ja aktiivsuse hindamiseks enne vereloome tüvirakkude siirdamist esmaselt diagnoositud kaugelearenenud müelodüsplastilise sündroomi või juveniilse 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 asatsitidiini'ga 75 mg/m^2 üks kord ööpäevas 28-päevase tsükli 1. kuni 7. päeval vähemalt 3 tsükli ja maksimaalselt 6 tsükli jooksul.

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

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

Ohutusalast teavet vt lõik 4.8.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

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

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

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

In vitro andmete põhjal näib, et tsütokroom P450 isoensüümid (CYP), UDP-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 $1,0 \text{ } \mu\text{mol/l}$ kuni $100 \text{ } \mu\text{mol/l}$ (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 ± 8 minutit. Pärast asatsitidiini subkutaanset manustamist 75 mg/m² üks kord päevas 7 päeva jooksul akumuleerumist ei toimu. Asatsitidiini ja/või selle metaboliitide põhiline eliminatsioonitee on eritumine uriiniga. Pärast ¹⁴C-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.

Lapsed

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

Pärast annuse 75 mg/m² intravenoosset manustamist saavutati asatsitidiini C_{max} nii müelodüsplastilise sündroomiga kui ka juveniilse müelomonotsüüt leukeemiaga rühmas kiiresti, 0,083 tunniga. C_{max} -i geomeetrilised keskmised olid müelodüsplastilise sündroomiga ja juveniilse müelomonotsüüt leukeemiaga patsientidel vastavalt 1797,5 ja 1066,3 ng/ml ja $AUC_{0-\infty}$ geomeetrilised keskmised olid 606,9 ja 240,2 ng·h/ml. Jaotusruumala geomeetiline keskmine oli müelodüsplastilise sündroomiga ja juveniilse müelomonotsüüt leukeemiaga uuringus osalejatel vastavalt 103,9 ja 61,1 l. Müelodüsplastilise sündroomiga uuringus osalejatel oli asatsitidiini kogu plasmakontsentratsioon suurem; kuid nii AUC -l kui ka C_{max} -il oli mõõdukas kuni suur patsientidevaheline varieeruvus.

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

Uuringu AZA-JMML-001 farmakokineetika koondandmeid võrreldi farmakokineetika andmetega 6 täiskasvanud uuringus osaleja kohta, kellele manustati müelodüsplastilise sündroomi raviks uuringus AZA-2002-BA-002 intravenoosselt 75 mg/m² Vidaza[®]t. Vidaza keskmine C_{max} ja AUC_{0-t} olid pärast intravenoosset manustamist täiskasvanud patsientidele ja lastele sarnased (vastavalt 2750 ng/ml versus 2841 ng/ml ja 1025 ng·h/ml versus 882,1 ng·h/ml).

Neerukahjustus

Neerukahjustusel ei ole suurt mõju asatsitidiini farmakokineetilisele saadavusele pärast ühekordset ja korduvat subkutaanset manustamist. Pärast ühekordse 75 mg/m² annuse subkutaanset manustamist suurenesid süsteemse saadavuse keskmised väärtused (AUC ja C_{max}) 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, avastatiaju 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, mikrognaatia, 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 pulbrivial:

4 aastat

Pärast lahustamist

Kui Asatsitidiin Celgene 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 Asatsitidiin Celgene 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 butüülestomeerist korgi ja polüpropüleenist plastnupuga alumiiniumkaanega, mis sisaldab 100 mg asatsitidiini.

Pakendi suurus: 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Soovitused ohutuks käsitlemiseks

Asatsitidiin Celgene 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

Asatsitidiin Celgene 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, 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. 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 m² alusel.

<u>Annus mg/m²</u> <u>(% soovituslikust</u> <u>algannusest)</u>	<u>Koguannus keha</u> <u>pindala 1,8 m² korral</u>	<u>Vajalik viaalide arv</u>	<u>Kokku vajalik valmis</u> <u>suspensiooni kogus</u>
75 mg/m ² (100%)	135 mg	2 viaali	5,4 ml
37,5 mg/m ² (50%)	67,5 mg	1 viaal	2,7 ml
25 mg/m ² (33%)	45 mg	1 viaal	1,8 ml

Manustamisviis

Segatud Asatsitidiin Celgene'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 süstiskohast ning mitte kunagi valulikele, 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/1/19/1382/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

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

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.

Ravimil on müügiluba lõppenud

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

Ravimil on müügiluba lõppenud

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

Asatsitidiin Celgene 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 infolehtelt.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI 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/1/19/1382/001

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)

Asatsitidiin Celgene 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

Tsütotoksiline

B. PAKENDI INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

Pakendi infoleht: teave kasutajale

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

1. Mis ravim on Asatsitidiin Celgene ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Asatsitidiin Celgene

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

Milleks Asatsitidiin Celgene't kasutatakse

Asatsitidiin Celgene'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 tavapärasest moodustumist.

Kuidas Asatsitidiin Celgene toimib

Asatsitidiin Celgene 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 Asatsitidiin Celgene toimimise kohta või selle kohta, miks see ravim on teile määratud, pidage nõu arsti või meditsiiniõega.

2. Mida on vaja teada enne Asatsitidiin Celgene kasutamist

Ärge kasutage Asatsitidiin Celgene'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 Asatsitidiin Celgene 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 Asatsitidiin Celgene'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

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

Muud ravimid ja Asatsitidiin Celgene

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

Rasedus, imetamine ja viljakus

Rasedus

Asatsitidiin Celgene'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

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

Viljakus

Mehed ei tohi sigitada last ravi ajal Asatsitidiin Celgene'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 Asatsitidiin Celgene't kasutada

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

- Soovitav annus on 75 milligrammi kehapindala ruutmeetri (m²) kohta. Arst määrab teile selle ravimi annuse olenevalt teie üldseisundist, pikkusest ja kehakaalust. Arst kontrollib teie ravi kulgu ja võib vajaduse korral annust muuta.
- Asatsitidiin Celgene'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 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.
- Nahaööve.
- 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.
- Külma- või 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 (suuõõne seeninfektsioon).
- Minestamine.
- Vererõhu langus püsti tõustes (ortostaatiline hüpotensioon), mis põhjustab pööratustunnet püsti tõustes või istudes.
- 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 plroomivärvi, nahapinnast kõrgemad valulikud laigud koos palavikuga.
- Valulikud nahahaavandid (gangrenoosne püoderma).
- Südant ümbritseva pauna põletik (perikardiit).

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

- Kuiv kõha.
- Sõrmeotste valu 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 Asatsitidiin Celgene'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.

Asatsitidiin Celgene säilitamise eest hoolitseb teie arst, apteeker või meditsiiniõde. Nende ülesanne on ka ravimi ettevalmistamine ja kasutamata jäänud Asatsitidiin Celgene 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 Asatsitidiin Celgene 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 Asatsitidiin Celgene välja näeb ja pakendi sisu

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

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

Asatsitidiin Celgene 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

Asatsitidiin Celgene 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). 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. 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

Asatsitidiin Celgene 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 m² alusel.

<u>Annus mg/m²</u> <u>(% soovituslikust</u> <u>algannusest)</u>	<u>Koguannus keha</u> <u>pindala 1,8 m² korral</u>	<u>Vajalik viaalide arv</u>	<u>Kokku vajalik valmis</u> <u>suspensiooni kogus</u>
75 mg/m ² (100%)	135 mg	2 viaali	5,4 ml
37,5 mg/m ² (50%)	67,5 mg	1 viaal	2,7 ml
25 mg/m ² (33%)	45 mg	1 viaal	1,8 ml

Manustamisviis

Ärge filtreerige suspensiooni pärast valmistamist.

Segatud Asatsitidiin Celgene'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 süstimis kohast ning mitte kunagi valuliku, verevalumiga, punetavale ega kõvenenud kohale.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Ravimil on müügiluba lõppenud