

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
15.12.2022 № 2258
Реєстраційне посвідчення
№ UA/19561/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
20.07.2023 № 1319

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АЗАЦИТИДИН САНДОЗ®
(AZACITIDINE SANDOZ®)

Склад:

діюча речовина: azacitidine;

1 флакон містить азацитидину 100 мг;

допоміжні речовини: маніт.

Лікарська форма. Порошок для суспензії для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: ліофілізований порошок (що може бути ущільнений до таблетки) від білого до майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні агенти. Аналоги піримідину.

Код АТХ L01B C07.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка

Механізм дії

Азацитидин є аналогом цитидину. Він інгібує ДНК-метилтрансферазу і пригнічує ріст злоякісних клітин гемопоезу, регулюючи метилювання ДНК і пряму цитотоксичність.

Концентрація азацитидину, необхідна для максимального пригнічення метилювання ДНК *in vitro*, не спричинює значного придушення синтезу диференційованих скрінінг-селективних аберрантних генів нейробластоми (DAN).

Вважається, що нормальна активність генів, що беруть участь у диференціації та проліферації клітин, відновлюється шляхом впливу на метилювання.

Протипухлинна дія азацитидину обумовлена численними механізмами, зокрема цитотоксичністю відносно аномальних гематопоетичних клітин у кістковому мозку і гіпометилюванням ДНК. Цитотоксичний ефект може бути наслідком багатьох механізмів, наприклад пригнічення синтезу ДНК, РНК і протеїну, інкорпорації у РНК і ДНК та активації шляхів пошкодження РНК. Непроліферативні клітини відносно не чутливі до азацитидину. Інкорпорація в ДНК має наслідком інактивацію метилтрансфераз ДНК, що призводить до

гіпометилування ДНК. Гіпометилування ДНК та аберантно метильованих генів, що задіяні в шляхах регулювання та диференціації нормального клітинного циклу, і смерті нормального клітинного циклу, може мати своїм наслідком повторну експресію гена і відновлення функцій пригнічення пухлинно-супресивних функцій ракових клітин. Клінічну значимість гіпометилування ДНК порівняно з цитотоксичністю або іншими видами властивостями азацитидину встановлено не було.

Фармакокінетика

Абсорбція

Після підшкірного введення одноразової дози 75 мг/м^2 азацитидин швидко абсорбувався із піковими концентраціями в плазмі $750 \pm 403 \text{ нг/мл}$, що досягалися за 0,5 години після введення дози (перше місце взяття проби). Абсолютна біодоступність азацитидину після підшкірного введення складала приблизно 88,6 % (70,2-111,9 %). Площа під кривою «концентрація – час» і максимальна концентрація в плазмі (C_{max}) при підшкірному введенні азацитидину були приблизно пропорційними в дозовому діапазоні від 25 до 100 мг/м^2 .

Розподіл

Після внутрішньовенного введення середній об'єм розподілу становив $76 \pm 26 \text{ л}$, а системний кліренс – $147 \pm 47 \text{ л/год}$.

Азацитидин всмоктується в еритроцити та лейкоцити. Зв'язування з білками плазми крові менше 10 %. Проникнення до ліквору остаточно не досліджено.

Азацитидин як субстрат або інгібітор P-gp (P-глікопротеїну) не має клінічного значення.

Біотрансформація

На основі даних *in vitro*, метаболізм не опосередкований ізоферментами цитохрому P450 (CYPs), УДФ-глюкуронозилтрансферазою (UGTs), сульфотрансферазою (SULTs), і глутатіонтрансферазою (GSTs).

Азацитидин підлягає спонтанному гідролізу і деамінуванню, опосередкованим цитидин-деаміназою. У печінкових фракціях S9 людини формування метаболітів не залежало від НАДФН. Це дає змогу зробити висновок про те, що метаболізм не був опосередкований ізоферментами цитохрому P450. *In vitro* дослідження азацитидину із культивованими гепатоцитами людини вказує, що при концентраціях від $1,0 \text{ мкмоль/л}$ до 100 мкмоль/л (тобто приблизно у 30 разів вищими, ніж клінічно досягнуті концентрації) він не індукує CYP 1A2, 2C19 або 3A4 чи 3A5. У дослідженнях пригнічення ізоферментів P450 (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 і 3A4) до 100 мкмоль/л не виникало інгібування. Отже, індукування або інгібування ферменту CYP при клінічно досягнутих концентраціях плазми є малоімовірним.

Азацитидин гідролізується внутрішньоклітинно, серед іншого в клітинах печінки, до D-рибози та азацитозину, який в подальшому метаболізується до азаурацилу.

Інші метаболіти - рибозилгуанілуреа та рибозил-азалідон. Метаболіти неактивні.

Виведення

Азацитидин швидко виводиться з плазми, середній період напіввиведення ($t_{1/2}$) після підшкірного застосування становить 41 ± 8 хвилин, а кліренс – $167 \pm 49 \text{ л/год}$. Кумуляції після підшкірного введення 75 мг/м^2 1 раз на добу упродовж 7 днів не відбувається. Головним шляхом виведення азацитидину та/або його метаболітів є виділення з сечею. Після внутрішньовенного та підшкірного застосування ^{14}C -азацитидину у сечі виявлялося 85 та 50 % застосованої радіоактивності відповідно тоді як у калі виявлялось < 1 %. У слині можна знайти лише слідові кількості.

Спеціальні популяції

Вплив печінкової недостатності, статі, віку або раси пацієнта на фармакокінетику азацитидину офіційно не досліджували.

Ниркова недостатність

Тяжка ниркова недостатність (< 30 мл/хв/1,73 м²) не має значного впливу на фармакокінетичну експозицію азацитидину після одноразового та багаторазового підшкірного застосування. Після підшкірного застосування однократної дози 75 мг/м² середні показники експозиції (ОПК і C_{max}) у суб'єктів із незначною, помірною та тяжкою нирковою недостатністю були підвищені на 11-21 %, 15-27 %, і 41-66 % відповідно порівняно з суб'єктами з нормальною нирковою функцією. Однак експозиція була в межах того ж загального діапазону, що і у суб'єктів із нормальною нирковою функцією. Азацитин можна застосовувати пацієнтам із нирковою недостатністю без початкового коригування дози за умови, що за цими пацієнтами ведеться спостереження щодо токсичності, оскільки азацитин та/або його метаболіти виводяться головним чином нирками.

Фармакогенетика

Вплив відомих поліморфізмів цитидиндеамінази на метаболізм не досліджувався.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування пацієнтів, яким неможливо провести трансплантацію гематопоетичних стовбурових клітин, із захворюваннями:

- мієлодиспластичний синдром (МДС) проміжного та високого ризику згідно з міжнародною прогностичною шкалою (IPSS) типу рефрактерної цитопенії з мультилінійною дисплазією (РЦМД) або рефрактерної анемії з 5-19 % бластів кісткового мозку (РАНБ I та II);
- хронічний мієломоноцитарний лейкоз (ХММЛ);
- гострий мієлоїдний лейкоз (ГМЛ) із 20-30 % бластів кісткового мозку і мультилінійною дисплазією, згідно з класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ);
- ГМЛ із > 30 % бластів кісткового мозку, згідно з класифікацією ВООЗ, у пацієнтів літнього віку, яким не може бути застосована хіміотерапії, або які нетолерантні до неї.

Противоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин.

Тяжкі порушення функції печінки.

Поширені злоякісні пухлини печінки.

Вагітність або годування груддю.

Особливі заходи безпеки.

Рекомендації при застосуванні

Препарат є цитотоксичним, тому його слід обробляти, готувати та утилізувати відповідно до вказівок щодо цитостатичних засобів, а також дотримуватись заходів безпеки та обережності при його розбавленні та застосуванні. Якщо розбавлений азацитин контактує зі шкірою, негайно та ретельно промийте шкіру водою з милом. Якщо препарат потрапив на слизові оболонки, негайно ретельно промийте водою.

Розбавлення препарату: Детальні інструкції дивись в розділі «Спосіб застосування та дози». Препарат слід розбавляти водою для ін'єкцій. Суспензію препарату не слід застосовувати, якщо вона містить великі частки або агломерати. Не фільтрувати суспензію після розбавлення, тому що це може призвести до втрати активної речовини. Слід взяти до уваги, що в деяких адаптерах та системах присутні фільтри. Тому такі системи не повинні використовуватися для введення лікарського засобу після його розбавлення.

Вміст дозувального шприца повинен бути повторно суспендований безпосередньо перед застосуванням.

Зберігання розведеного препарату. Дивись розділ «Термін придатності після відкриття».

Розрахунок індивідуальної дози:

Загальна доза згідно з показником площі поверхні тіла (ППТ), розраховується за такою формулою:

$$\text{Загальна доза (мг)} = \text{доза (мг/м}^2\text{)} \times \text{ППТ (м}^2\text{)}$$

Приклад розрахунку індивідуальної дози азацитидину, що базується на середньому значенні ППТ 1,8 м².

Доза (мг/м ²) (% рекомендованої стартової дози)	Загальна доза, що базується на середньому значенні ППТ 1,8 м ²	Кількість флаконів	Загальний об'єм розбавленої суспензії
75 мг/м ² (100 %)	135 мг	2 флакони	5,4 мл
37,5 мг/м ² (50 %)	67,5 мг	1 флакон	2,7 мл
25 мг/м ² (33 %)	45 мг	1 флакон	1,8 мл

Інша інформація щодо застосування препарату

Дозу, що перевищує 4 мл, потрібно вводити в різні місця за 2 прийоми.

Місця введення слід міняти. Нове місце ін'єкції повинно бути як мінімум на відстані 2,5 см від попереднього. Місцем ін'єкції ніколи не можуть бути ділянки з подразненою шкірою, синцями, почервонінням та загрибінням.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

На основі даних *in vitro*, метаболізм не опосередковується ізоферментами цитохрому P450 (CYP), UDP-глюкуронозилтрансферазою (UGT), сульфотрансферазою (SULT), і глутатіонтрансферазою (GST); тому взаємодія, пов'язана з цими метаболізуючими ферментами *in vivo*, вважається малоімовірною.

Клінічно значущі інгібіторні або індуктивні ефекти азацитидину для ферментів цитохрому P450 є малоімовірними.

Офіційних досліджень взаємодії азацитидину з іншими лікарськими засобами не проводилось.

Особливості застосування.

Гематологічна токсичність

Лікування азацитидином пов'язують із анемією, нейтропенією і тромбоцитопенією, особливо під час перших 2 циклів. За необхідності слід проводити повний аналіз крові для моніторингу відповіді на лікування і токсичності препарату, але як мінімум – перед кожним циклом лікування.

Значення креатиніну в печінці та сироватці крові слід визначати перед початком терапії та перед кожним курсом лікування. Крім того, під час лікування слід також перевіряти рівень бікарбонату.

Після першого циклу застосування азацитидину в рекомендованій дозі для наступних циклів дозу препарату слід зменшити або відстрочити введення з огляду на показник кількості в надирі та на гематологічну відповідь.

Пацієнтам радять негайно повідомляти про підвищення температури. Пацієнтам і лікарям також необхідно вести спостереження щодо виникнення симптомів кровотеч.

Печінкова недостатність

Не проводилось досліджень за участю пацієнтів із печінковою недостатністю. Пацієнтів з порушеннями функції печінки слід лікувати азацитидином лише в термінових випадках і лише з обережністю. Повідомлялось, що під час лікування у пацієнтів з високим пухлинним навантаженням через метастатичне захворювання розвивалася прогресивна печінкова кома з летальним наслідком, особливо у пацієнтів із базальним рівнем альбуміну сироватки < 30 г/л. Азацитидин протипоказаний пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки або поширеними злоякісними пухлинами печінки.

Ниркова недостатність

У пацієнтів, яких лікували азацитидином внутрішньовенно у комбінації з іншими засобами хіміотерапії, повідомлялось про ниркові аномалії, від підвищеного рівня креатиніну сироватки до ниркової недостатності і смерті. У 5 пацієнтів із хронічним мієлогенним лейкозом (ХМЛ), яких лікували азацитидином і етопозидом, розвинувся нирковий каналцевий ацидоз, що визначався як зниження бікарбонату сироватки до < 20 ммоль/л у зв'язку з лужною реакцією сечі та гіпокаліємією (калій сироватки < 3 ммоль/л). Якщо виникає неояснене зниження рівнів бікарбонату сироватки (< 20 ммоль/л) або підвищення креатиніну сироватки або азоту сечовини крові (АСК), слід зменшити дозу або відстрочити застосування. Необхідно ретельно контролювати показники креатиніну в сироватці крові та рівні бікарбонату у пацієнтів із порушеннями функції нирок.

Пацієнтам рекомендують негайно повідомляти медпрацівнику про олігурію та анурію. Хоча між суб'єктами із нормальною нирковою функцією і пацієнтами з нирковою недостатністю не відзначено клінічно релевантних відмінностей за частотою небажаних реакцій, слід уважно спостерігати за пацієнтами з нирковою недостатністю щодо ознак токсичності, оскільки азацитидин та/або його метаболіти виводяться переважно нирками.

Лабораторні аналізи

Перед початком терапії, а також перед початком кожного циклу лікування слід визначити печінкову функцію, креатинін сироватки і бікарбонат сироватки. Перед початком терапії слід провести повний аналіз крові, а за необхідності – моніторинг відповіді і токсичності, але як мінімум – перед кожним циклом лікування.

Серцеві та легеневі захворювання

Пацієнтів із серйозною застійною серцевою недостатністю, клінічно нестабільним серцевим захворюванням або захворюванням легень в анамнезі виключили з базового реєстраційного дослідження, а отже, безпеку та ефективність препарату для таких пацієнтів не встановлено. Дані клінічного дослідження у пацієнтів із відомим серцево-судинним або легневим захворюванням в анамнезі показали значно підвищену частоту серцевих розладів при застосуванні азацитидину. Тому рекомендовано виявляти обережність, призначаючи засіб цим пацієнтам. Може бути необхідною оцінка серцево-легеневої функції до початку та протягом лікування.

Дослідження впливу азацитидину на час інтервалу QT відсутні. Перед початком лікування слід зробити ЕКГ та з обережністю застосовувати одночасний прийом лікарських засобів, що подовжують час QT.

Генна токсичність

Через деметилювання та активацію різних генів, які контролюють імунну відповідь азацитидином, може відбутися індукція аутоімунних явищ.

Чоловікам рекомендується утримуватися від зачаття дитини і мати лише захищений статевий акт, приймаючи азацитидин.

Шкірні реакції

Повідомлялося про важкі реакції гіперчутливості (0,25 %) у пацієнтів, які отримували азацитидин. У разі анафілактоїдної реакції лікування азацитидином слід негайно припинити та ввести відповідне симптоматичне лікування.

Некротизуючий фасциїт

У пацієнтів, яких лікували азацитидином, повідомляли про некротизуючий фасциїт, в т.ч. летальний. Слід припинити застосування азацитидину пацієнтам, у яких діагностовано некротизуючий фасциїт, і негайно розпочати належне лікування.

Синдром лізису пухлини

Пацієнтів з ризиком розвитку синдрому лізису пухлини та тих, у кого велике пухлинне навантаження перед лікуванням, слід ретельно моніторувати та вживати відповідних застережних заходів.

Синдром диференціації

Повідомлялося про випадки синдрому диференціації (також відомого як синдром ретиноевої кислоти) у пацієнтів, які отримували азацитидин. Синдром диференціації може мати летальні наслідки.

Симптоми та клінічні ознаки включають задишку, інфільтрати в легенях, лихоманку, висипання, набряк легенів, перикардіальний набряк, швидке збільшення маси тіла, плевральний випіт, перикардіальний випіт, артеріальну гіпотензію та порушення функції нирок (див. розділ «Побічні реакції»). При першій появі симптомів або ознак, що вказують на синдром диференціації, слід розглянути доцільність лікування високими дозами внутрішньовенних кортикостероїдів і проведення гемодинамічного моніторингу.

Слід розглянути можливість тимчасового припинення лікування азацитидином до зникнення симптомів; лікування слід відновлювати з обережністю.

Педіатрична популяція

На сьогодні немає даних стосовно безпеки та ефективності азацитидину для дітей віком 0-17 років.

Застосування в період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку / Контрацепція у чоловіків та жінок

Жінки репродуктивного віку мають бути попереджені що їм не можна вагітнити і що вони (а також чоловіки) повинні користуватись ефективною контрацепцією під час лікування азацитидином та впродовж 3 місяців після його закінчення.

Вагітність

Експерименти на тваринах показали репродуктивну токсичність (ембріотоксичність та тератогенність) азацитидину. Азацитидин виявляє канцерогенність та мутагенність.

Немає наявних даних про застосування азацитидину вагітним жінкам. Потенційний ризик для людини невідомий. Базуючись на даних, отриманих у експериментах на тваринах та

механізму дії, азацитидин не можна застосовувати під час вагітності, особливо в першому триместрі. Користь від лікування азацитидином має бути оцінена з врахуванням потенційного ризику для плода у кожному конкретному випадку.

Годування груддю

Невідомо, чи виділяється азацитидин або його метаболіти у грудне молоко. Через туморогенний потенціал азацитидину та потенційні серйозні побічні реакції у дитини, годування груддю під час лікування протипоказане.

Фертильність

Немає даних про вплив азацитидину на фертильність у людини. У самців тварин були відмічені побічні реакції з боку фертильності при застосуванні азацитидину. Чоловікам слід використовувати ефективну контрацепцію під час лікування та упродовж 3 місяців після його закінчення. Перед початком лікування пацієнтів-чоловіків консультують відносно консервації сперми.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Азацитидин може впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. При застосуванні азацитидину повідомлялось про випадки втоми та запаморочення. У цьому випадку пацієнтам слід утримуватися від керування автотранспортом та використання інших механізмів.

Спосіб застосування та дози.

Лікування азацитидином слід розпочинати і контролювати під наглядом лікаря, який має досвід застосування цитостатичних засобів. Пацієнтам необхідна премедикація протиблювотними засобами для попередження нудоти і блювання.

Препарат вводиться ін'єкційно підшкірно після розведення до суспензії для ін'єкції.

Дозування

Дорослі пацієнти з МДС, ХММЛ та ГМЛ (20 % – 30 % бластів кісткового мозку)

Рекомендована початкова доза становить 75 мг/м² площі поверхні тіла щодня упродовж 7 днів кожні 4 тижні.

Дозу можна підвищити до 100 мг/м², якщо після 2 циклів лікування позитивного ефекту не відзначається, а також за відсутності симптомів токсичності, за винятком нудоти і блювання. Рекомендовано проводити принаймні 6 циклів лікування. Для отримання повної або часткової відповіді можуть бути потрібні додаткові цикли лікування. Терапію можна продовжувати доти, доки вона приносить користь пацієнту.

Слід спостерігати за пацієнтами щодо гематологічної відповіді/токсичності і ниркової токсичності; можливо, буде необхідне відстрочення початку нового циклу або зниження дози, як описано нижче.

Коригування дози/титрування

Коригування дози згідно лабораторних показників крові

У пацієнтів з кількістю лейкоцитів (WBC(БКК)) $\geq 3,0 \times 10^9/\text{л}$, абсолютною кількістю нейтрофілів (АН) $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ і кількістю тромбоцитів $\geq 75,0 \times 10^9/\text{л}$ доза повинна бути встановлена на підставі кількості у надирі відповідного курсу лікування:

Кількість у надирі		Дозування для наступного курсу лікування, в %
АКН ($\times 10^9/\text{л}$)	Тромбоцити ($\times 10^9/\text{л}$)	
< 0,5	< 25,0	50 %
0,5 – 1,5	25,0 – 50,0	67 %
> 1,5	> 50,0	100 %

Пацієнти літнього віку (від 65 років) з ГМЛ (> 30 % бластів кісткового мозку)

Рекомендована початкова доза для першого курсу лікування становить 75 мг/м^2 площі поверхні тіла щодня упродовж 7 днів, після цього – період відпочинку 21 день (28-денний цикл лікування), не зважаючи на гематологічні показники.

Рекомендовано проводити принаймні 6 циклів лікування. Терапію можна продовжувати доти, доки вона приносить користь пацієнту або до прогресування захворювання.

Слід спостерігати за пацієнтами щодо гематологічної відповіді або гематологічної та ниркової токсичності відповідно; початок наступного курсу, можливо, доведеться відкласти або зменшити дозу, як описано нижче.

Лабораторні аналізи

Перед початком терапії, а також перед початком кожного циклу лікування слід визначити печінкову функцію, креатинін сироватки і бікарбонат сироватки. Перед початком терапії слід провести повний аналіз крові, а за необхідності – моніторинг відповіді і токсичності, але як мінімум – перед кожним циклом лікування.

Коригування дози через гематологічну токсичність

Гематологічну токсичність визначають як найнижчий рівень кількості клітин, досягнутий у даному циклі (надир), якщо кількість тромбоцитів $\leq 50,0 \times 10^9/\text{л}$ та/або абсолютна кількість нейтрофілів (АКН) $\leq 1 \times 10^9/\text{л}$.

Покращення стану визначають як збільшення клітинної лінії (ліній), де спостерігалась гематологічна токсичність, принаймні на половину різниці між базальним показником і надиром (наприклад, показник при покращенні \geq кількість у надирі + $(0,5 \times [\text{базальний показник} - \text{кількість у надирі}])$)).

Пацієнти без знижених базальних показників (тобто лейкоцити (БКК) $\geq 3,0 \times 10^9/\text{л}$ і АКН $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, і тромбоцити $\geq 75,0 \times 10^9/\text{л}$)

Якщо після застосування азацитину спостерігається гематологічна токсичність, наступний цикл лікування слід починати лише після того, як кількість тромбоцитів і АКН повернуться до норми. Якщо впродовж 14 днів досягається покращення, коригувати дозу не потрібно. Якщо покращення не досягається упродовж 14 днів, дозу слід знизити згідно з таблицею нижче. Після модифікацій дози тривалість циклу повинна становити 28 днів.

Кількість у надирі		% Доза в наступному циклі, якщо покращення* не досягається впродовж 14 днів
АКН ($\times 10^9/\text{л}$)	Тромбоцити ($\times 10^9/\text{л}$)	
$\leq 1,0$	$\leq 50,0$	50 %
$> 1,0$	$> 50,0$	100 %

*Покращення = показник при покращенні \geq кількість у надирі + $(0,5 \times [\text{базальний показник} - \text{кількість у надирі}])$

Пацієнти зі зниженими базальними показниками крові (тобто БКК $< 3,0 \times 10^9/\text{л}$ або АКН $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$ або тромбоцити $< 75,0 \times 10^9/\text{л}$)

Після застосування азацитину, якщо зменшення БКК або АКН або тромбоцитів порівняно з показником до лікування складає $\leq 50 \%$ або більше 50% , однак із

покращенням диференціації будь-якої клітинної лінії, не слід затримувати наступний цикл і коригувати дозу. Якщо зменшення БКК або АКН, або тромбоцитів становить більше, ніж 50 % порівняно з показником до лікування і немає покращення диференціації клітинної лінії, слід відстрочити початок наступного циклу лікування азацитидином доти, доки кількість тромбоцитів і АКН не повернеться до норми. Якщо упродовж 14 днів досягається покращення, коригувати дозу не потрібно. Однак якщо покращення не досягається упродовж 14 днів, необхідно визначити насиченість клітинами кісткового мозку. Якщо насиченість клітинами кісткового мозку > 50 %, коригувати дозу непотрібно. Якщо насиченість клітинами кісткового мозку ≤ 50 %, лікування слід затримати, а дозу зменшити згідно з таблицею нижче:

Насиченість клітинами кісткового мозку	% дози в наступному циклі, якщо покращення* не досягається впродовж 14 днів	
	Покращення* ≤ 21 день	Покращення* > 21 день
15-50 %	100 %	50 %
< 15 %	100 %	33 %

*Покращення = показник при покращенні ≥ кількість у надирі + (0,5 x [базальний показник – кількість у надирі])

Після модифікацій дози тривалість циклу повинна становити 28 днів.

Спеціальні популяції

Ниркова недостатність

Азацитидин можна застосовувати пацієнтам із нирковою недостатністю без коригування початкової дози. Якщо виникає несподіване зниження рівнів бікарбонату сироватки до менш ніж 20 ммоль/л, дозу слід знизити на 50 % у наступному циклі.

Якщо виникає несподіване підвищення креатиніну сироватки або азоту сечовини крові (АСК) у 2 або більше рази вище базальних показників і більше найвищої межі норми (НМН), слід відстрочити початок наступного циклу доти, доки показники не повернуться до нормальних або базальних, а дозу слід знизити на 50 % у наступному циклі лікування. Ризик токсичних реакцій у пацієнтів з нирковою недостатністю вищий.

Печінкова недостатність

Не проводилось офіційних досліджень за участю пацієнтів із печінковою недостатністю. За пацієнтами з тяжкою печінковою недостатністю слід уважно спостерігати щодо небажаних явищ. Якщо потрібно лікування пацієнтів з печінковою недостатністю, слід ретельно контролювати показники печінки, щоб вчасно можна було здійснити можливу корекцію дози. До початку лікування жодних специфічних модифікацій початкової дози пацієнтам із печінковою недостатністю не рекомендовано; подальші модифікації дози повинні ґрунтуватися на гематологічних лабораторних показниках. Азацитидин протипоказаний пацієнтам із поширеними злоякісними пухлинами печінки та важкими порушеннями функції печінки.

Літні пацієнти

Літнім пацієнтам не рекомендується специфічне коригування дози. До пацієнтів похилого віку слід ставитися з обережністю. Оскільки літні пацієнти схильні до зниження функції нирок, може бути корисним монітування функції нирок разом з гематологічними та біохімічними показниками.

Приготування та введення суспензії для ін'єкцій

Флакон, що містить азацитидин, призначений для одноразового використання і не містить консервантів. Невикористані залишки препарату з флакону слід належним чином утилізувати. Не зберігати невикористані залишки препарату для подальшого застосування. Порошок розводять в асептичних умовах за допомогою 4 мл стерильної води для ін'єкцій. Розчинник повільно вводять у флакон. Енергійно струшують флакон для отримання однорідної каламутної суспензії. В отриманій суспензії міститься 25 мг/мл азацитидину. Не фільтрувати суспензію після розведення, відновлення, тому що при фільтрації можна видалити діючу речовину.

Розведений лікарський засіб можна тримати при кімнатній температурі упродовж 1 години, але його слід застосувати упродовж 1 години після розведення з огляду на те, що азацитидин підлягає швидкої деградації у водному середовищі. Якщо передбачається затримка в прийомі, діють наступним чином: якщо розведення проведено неохолодженою водою для ін'єкцій, відновлену суспензію необхідно помістити в холодильник (2-8 °C) відразу після розведення та зберігати її там протягом максимум 24 години; якщо відновлення проведено охолодженою (2-8 °C) водою для ін'єкцій, відновлену суспензію необхідно помістити в холодильник (2-8 °C) відразу після розведення і зберігати там максимум 30 годин. Перед введенням суспензію у шприці слід привести до температури приблизно 20-25 °C протягом 30 хвилин.

Суспензію вводять у вигляді підшкірної ін'єкції в живіт, стегно або плече. Якщо потрібно більше 1 флакона, усі описані вище дії для приготування суспензії слід повторити.

Дози, для яких потрібно більше 1 флакона, слід розділити порівну (наприклад, доза 150 мг = 6 мл, 2 шприци по 3 мл у кожному шприці) та вводити у дві різні ділянки тіла.

Оскільки частина суспензії залишається у флаконі та голці, можливо, не вдасться повністю витягти її із флакона.

Перед самим застосуванням вміст шприца слід знову суспендувати, енергійно обертаючи шприц між долонями протягом 30 секунд до отримання однорідної каламутної суспензії. Суспензію препарату не слід застосовувати, якщо вона містить великі частки або агломерати. Температура суспензії під час введення повинна становити близько 20-25 °C.

Несумісність із внутрішньовенними розчинами

Азацитидин несумісний із 5% розчинами декстрози, Геспану або розчинами, що містять бікарбонат. Ці розчини можуть потенційно підвищити швидкість деградації азацитидину, тому слід уникати їх застосування.

Діти. Не застосовують дітям (віком до 18 років), оскільки безпека та ефективність препарату для цієї категорії пацієнтів не встановлені.

Передозування.

Під час досліджень повідомлялося про один випадок передозування азацитидином. У пацієнта виникла діарея, нудота і блювання після отримання одноразової внутрішньовенної дози приблизно 290 мг/м², що майже в 4 рази вище за рекомендовану початкову дозу. Побічні ефекти зникли без будь-яких наслідків, і правильне дозування можна було продовжувати наступного дня.

У разі передозування за пацієнтом спостерігають, роблять необхідні аналізи крові і за необхідності надають підтримувальне лікування. Специфічного антидоту при передозуванні немає.

Побічні реакції.

Дорослі пацієнти з МДС, ХММЛ та ГМЛ (20 % – 30 % бластів кісткового мозку)

Побічні реакції, які були імовірно або вірогідно пов'язані із застосуванням азациитидину, виникали у 97 % пацієнтів.

Найчастіше повідомлялося про такі небажані реакції під час лікування, як реакції в місці ін'єкції (77,1 %; зазвичай 1-2 ступеня), включаючи еритему та болі, гематологічні реакції (71,4 %), зокрема анемія, тромбоцитопенія, нейтропенія і лейкопенія (зазвичай 3-4 ступеня), шлунково-кишкові явища (60,6 %), серед яких нудота, блювання (зазвичай 1-2 ступеня), діарея та запор.

До найбільш частих серйозних небажаних реакцій (> 2 %), які спостерігались у ході досліджень, належать фебрильна нейтропенія (8,0 %) та анемія (2,3 %). До інших серйозних небажаних реакцій належать інфекції, такі як нейтропенічний сепсис і пневмонія (іноді з летальним наслідком), тромбоцитопенія, реакції гіперчутливості і геморагічні явища (наприклад крововилив у мозок, шлунково-кишкові та внутрішньочерепні кровотечі).

Пацієнти літнього віку (від 65 років) з ГМЛ (> 30 % бластів кісткового мозку)

До найчастіших серйозних небажаних реакцій (≥ 10 %), які спостерігались у процесі досліджень, належать фебрильна нейтропенія (25,0 %), пневмонія (20,3 %) та гіпертермія (10,6 %). До інших небажаних реакцій належать сепсис (5,1 %), анемія (4,2 %), нейтропенічний сепсис (3,0 %), інфекції сечовивідних шляхів (3,0 %), тромбоцитопенія (2,5 %), нейтропенія (2,1 %), целюліт (2,1 %), запаморочення (2,1 %) і задишка (2,1 %).

Найчастішими (≥ 30 %) побічними реакціями при лікуванні азациитидином були шлунково-кишкові ускладнення, включаючи запор (41,9 %), нудоту (39,8 %) і діарею (36,9 %) (зазвичай 1-2 ступеня), загальні розлади та стани в місці застосування, включаючи гіпертермію (37,7 %, зазвичай 1-2 ступеня) та гематологічні події, в тому числі фебрильну нейтропенію (32,2 %), і нейтропенія (30,1 %) (зазвичай 3-4 ступеня).

Крім того, повідомлялося про випадки підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, ниркової недостатності зі смертельним наслідком та канальцевого ацидозу нирок.

Нижче перераховані небажані ефекти, для яких достовірно підтверджено причинно-наслідковий зв'язок із лікуванням азациитидином.

Частоту побічних реакцій визначають так: дуже часті ($\geq 1/10$), часті (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасті (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); поодинокі (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); рідкісні ($< 1/10000$); невідомо (не можна оцінити з наявних даних). В кожній групі небажані ефекти подано у порядку зменшення серйозності.

Інфекції та інвазії

Дуже часті: пневмонія (включаючи бактеріальні, вірусні та грибові інфекції; включаючи повідомлення з летальним наслідком) та назофарингіт.

Часті: сепсис (включаючи бактеріальний, вірусний та грибовий; включаючи повідомлення зі летальним наслідком), нейтропенічний сепсис (включаючи повідомлення з летальним наслідком), інфекції дихальних шляхів (включаючи верхні дихальні шляхи, бронхіт), інфекції сечовивідних шляхів, целюліт, дивертикуліт, грибова інфекція порожнини рота, синусит, риніт, фарингіт, простий герпес та шкірні інфекції.

Поодинокі: некротизуючий фасциїт*.

З боку крові та лімфатичної системи

Дуже часті: анемія, тромбоцитопенія, нейтропенія, лейкопенія, фебрильна нейтропенія (включаючи повідомлення з летальним наслідком).

Часті: лімфоденопатія, недостатність кісткового мозку, панцитопенія.

Нечасті: агранулоцитоз.

З боку імунної системи

Часті: реакції гіперчутливості.

З боку метаболізму і харчування

Дуже часті: зменшення апетиту, гіпокаліємія, анорексія, зменшення маси тіла.

Часті: дегідратація, збільшення маси тіла.

Поодинокі: синдром лізису пухлин*.

Психіатричні розлади

Дуже часті: безсоння.

Часті: сонливість, відчуття страху, сплутаність свідомості, тривожність.

З боку нервової системи

Дуже часті: головний біль, запаморочення.

Часті: відчуття печії, гіпестезія, внутрішньо-черепний крововилив (включаючи повідомлення з летальним наслідком), непритомність, млявість.

З боку органів зору

Часті: крововилив у око, кон'юнктивальний крововилив.

З боку серцево-судинної системи

Дуже часті: петехії.

Часті: припливи, перикардіальний випіт, артеріальна гіпотензія (включаючи повідомлення з летальним наслідком), артеріальна гіпертензія, ортостатична гіпотензія, гематома.

Нечасті: перикардит.

Респіраторні, торакальні та медіастинальні розлади

Дуже часті: задишка, кровотеча з носу.

Часті: кровохаркання, плевральний випіт, утруднене носове дихання, задишка, зумовлена фізичним навантаженням, біль у глотці та гортані.

Поодинокі: інтерстиціальне захворювання легень*.

Шлунково-кишкові розлади

Дуже часті: діарея, блювання, запор, нудота, абдомінальний біль (включаючи біль у верхній частині та черевній порожнині).

Часті: кровотеча зі шлунково-кишкового тракту (включаючи кровотечу в роті; включаючи повідомлення з летальним наслідком), гемороїдальна кровотеча, стоматит, кровотеча з ясен, розлади стулу, петехії слизової оболонки рота, виразки язика, диспепсія.

Нечасті: періректальний абсцес.

Гепатобіліарні розлади

Нечасті: печінкова недостатність (включаючи повідомлення з летальним наслідком), прогресивна печінкова кома.

З боку шкіри та її похідних

Дуже часті: екхімоз, висип, свербіж (включаючи генералізований), підвищене потовиділення.

Часті: сверблячий висип, алопеція, кропив'янка, еритема, пурпура, макулярний висип.

Нечасті: гострий фебрильний нейтрофільний дерматоз*, піодермія гангренозна*.

З боку кістково-м'язової системи

Дуже часті: артралгія, міалгія, м'язово-скелетний біль (включаючи біль у спині, кістках, кінцівках).

Часті: м'язові спазми.

З боку нирок та сечовидільної системи

Часті: дизурія, ниркова недостатність (включаючи повідомлення з летальним наслідком), гематурія, підвищений рівень креатиніну сироватки.

Нечасті: нирковий каналцевий ацидоз.

Загальні розлади та стани в місці застосування

Дуже часті: пірексія (включаючи повідомлення з летальним наслідком), втома, еритема в місці ін'єкції, реакція в місці ін'єкції (невизначена), астенія, біль у місці ін'єкції, біль у грудях.

Часті: синці, гематома, затвердіння, висип, свербіж, запалення, знебарвлення, вузлики і крововиливи (в місці ін'єкції), набряк, гранульома та зміни пігменту в місці ін'єкції та кровотеча, дискомфорт, нездужання, озноб, кровотеча на місці катетеризації.

Поодинокі: некроз у місці ін'єкції*.

Невідомо: доброякісні, злоякісні та недиференційовані новоутворення (включаючи кісти та поліпи), синдром диференціації*.

* з досвіду постмаркетингового застосування.

Опис окремих побічних реакцій

Гематологічні небажані реакції

Найчастіше повідомлялося про гематологічні небажані реакції під час лікування, такі як зокрема, анемія, тромбоцитопенія, нейтропенія, фебрильна нейтропенія і лейкопенія, зазвичай 3-4 ступеня. Ризик виникнення цих реакцій є вищим під час перших 2 циклів, після чого вони виникають з меншою частотою у пацієнтів із відновленням гематологічної функції. Більшість гематологічних побічних реакцій коригували шляхом звичайного моніторингу повного аналізу крові та відстрочення початку наступного циклу, профілактичним застосуванням антибіотиків та/або підтримки фактора росту (наприклад, G-CSF) при нейтропенії та переливання крові при анемії або тромбоцитопенії, якщо це було необхідно.

Інфекції

Міелосупресія може призводити до нейтропенії та підвищеного ризику інфекції. У пацієнтів, що отримували азацитидин, повідомлялось про серйозні інфекції, такі як сепсис, нейтропенічний сепсис (0,8 %) і пневмонія (2,5 %), деякі з летальним наслідком. Інфекції можна коригувати профілактичним застосуванням антибіотиків та/або підтримки фактора росту (наприклад, G-CSF) при нейтропенії.

Кровотеча

У пацієнтів, що отримують азацитидин, може виникати кровотеча. Повідомлялось про серйозні небажані реакції, такі як шлунково-кишкова кровотеча (0,8 %) та внутрішньочерепна кровотеча (0,5 %). Слід спостерігати за пацієнтами щодо появи ознак симптомів кровотечі, зокрема за пацієнтами із тромбоцитопенією, попередньо існуючою або пов'язаною з лікуванням.

Гіперчутливість

У пацієнтів, що отримують азацитидин, повідомлялось про серйозні реакції гіперчутливості (0,25 %). У разі виникнення реакції, схожої на анафілактичну, лікування слід негайно припинити і призначити необхідне симптоматичне лікування.

Побічні реакції з боку шкіри та підшкірної тканини

Більшість побічних реакцій з боку шкіри та підшкірної тканини пов'язується з місцем ін'єкції. Жодна з цих побічних реакцій не призводила до тимчасового або постійного припинення застосування азацитидину або зниження дози в базовому дослідженні.

Більшість небажаних реакцій виникали під час перших 2 циклів, і в наступних циклах їхня кількість зменшувалась. Побічні реакції з боку шкіри, такі як висип/запалення/свербіж у місці ін'єкції, висип, еритема і пошкодження шкіри, можуть вимагати коригування за допомогою супутніх лікарських засобів, таких як антигістамінні препарати, кортикостероїди і нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП).

Ці шкірні реакції слід відрізнити від інфекцій м'яких тканин, що іноді виникають у місці ін'єкції. Під час післяреєстраційного застосування повідомлялось про інфекції м'яких тканин, зокрема запалення підшкірної клітковини і некротизуючий фасциїт, що в рідкісних випадках призводили до смерті. Щодо клінічного лікування інфекцій див. підрозділ «Інфекції».

Побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту

Серед побічних реакцій із боку шлунково-кишкового тракту, які були пов'язані із лікуванням і про які повідомлялось найчастіше, – запор, діарея, нудота і блювання. Ці побічні реакції лікували симптоматично із застосуванням протиблювотних засобів при нудоті та блювоті; протидіарейних засобів при діареї, а також проносних засобів та/або розм'якшувачів калу при запорах.

Небажані реакції з боку нирок

У пацієнтів, яких лікували азацитидином, повідомлялось про порушення функції нирок: від підвищення рівня креатиніну сироватки і гематурії до ниркового канальцевого ацидозу, ниркової недостатності і смерті.

Небажані реакції з боку печінки

Повідомлялось, що у пацієнтів з високим пухлинним навантаженням через метастазування з печінковою недостатністю в анамнезі виникали прогресивна печінкова кома і смерть під час лікування.

Побічні реакції з боку серцево-судинної системи

Дані досліджень за участю пацієнтів із відомими серцево-судинними або легеневиими захворюваннями в анамнезі показали статистично значуще підвищення частоти серцевих явищ у пацієнтів із уперше діагностованим ГМЛІ, яких лікували азацитидином.

Літні пацієнти

Існують лише обмежені дані з безпеки застосування азацитидину у літніх пацієнтів (≥ 85 років).

Термін придатності. 24 місяці.

Термін придатності після відновлення.

Після відновлення азацитидину неохолодженою водою для ін'єкцій, хімічна та фізична стабільність після відкриття відновленого лікарського засобу була підтверджена протягом 604 хвилин при 20-25 °C та протягом 24 годин при 2-8 °C.

Термін придатності відновленого лікарського засобу можна збільшити шляхом розведення з охолодженою (2-8 °C) водою для ін'єкцій. Після відновлення азацитидину охолодженою (2-8 °C) водою для ін'єкцій, хімічна та фізична стабільність після відкриття відновленого лікарського засобу була підтверджена протягом 30 годин при 2-8 °C.

З мікробіологічної точки зору, відновлений лікарський засіб слід застосовувати негайно. Якщо його не використано негайно, користувач несе відповідальність за час та умови зберігання, які застосовуються перед використанням, і не повинні перевищувати 28 годин при температурі від 2 °C до 8 °C, якщо азацитидин відновлено неохолодженою водою для

ін'єкцій, або 30 годин, якщо відновлено охолодженою (2-8 °C) водою для ін'єкцій, відповідно.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність. Азацитидин слід змішувати лише з медичними продуктами, вказаними в розділі «Приготування та введення суспензії для ін'єкцій».

Упаковка. По 1 флакону з порошком у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

1. Лек Фармацевтична компанія д.д.
2. Салютас Фарма ГмбХ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

1. Веровшкова 57, Любляна 1526, Словенія.
2. Отто-вон-Гюріке-Аллее 1, 39179, Барлебен, Німеччина.

Дата останнього перегляду.

Текст узгоджено
02.05.2023
Боголепов А.А.

**Bogolepov
Andrey**

Digitally signed by Bogolepov Andrey
DN: dc=com, dc=novartis, ou=people,
ou=GX, serialNumber=1768319,
cn=Bogolepov Andrey
Reason: I am the author of this document
Date: 2023.05.02 18:11:46 +03'00'