

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АЗАЦИТИДИН-ВІСТА
(AZACITIDINE-VISTA)

Склад:

діюча речовина: азацитидин;
1 флакон містить азацитидину 100 мг;
допоміжна речовина: манітол (Е 421).

Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: ліофілізований порошок білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні агенти. Аналоги піримідину.
Код АТХ L01B C07.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

Механізм дії

Вважається, що протипухлинна дія азацитидину обумовлена численними механізмами, зокрема цитотоксичністю щодо аномальних гематопоетичних клітин у кістковому мозку і гіпометилуванням 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 властивостями азацитидину встановлено не було.

Фармакокінетика

Абсорбція

Після підшкірного введення одноразової дози 75 мг/м² азацитидин швидко абсорбувався із піковою концентрацією в плазмі крові 750 ± 403 нг/мл, що досягалася через 0,5 години після введення дози (перше місце взяття проби). Абсолютна біодоступність азацитидину після підшкірного введення порівняно з внутрішньовенним (одноразова доза 75 мг/м²) складала приблизно 89 % на основі площі під кривою «концентрація — час» (AUC). AUC і максимальна концентрація в плазмі крові (C_{max}) при підшкірному введенні азацитидину були приблизно пропорційними в дозовому діапазоні від 25 до 100 мг/м².

Розподіл

Після внутрішньовенного введення середній об'єм розподілу становив 76 ± 26 л, а системний кліренс — 147 ± 47 л/год.

Біотрансформація

За даними *in vitro*, метаболізм не опосередкований ізоферментами цитохрому P450 (CYP), УДФ-глюкуронозилтрансферазою (UGT), сульфотрансферазою (SULT) і глутатіонтрансферазою (GST).

Азацитидин підлягає спонтанному гідролізу і деамінуванню, що опосередковано цитидин-деаміназою. У печінкових фракціях S9 людини формування метаболітів не залежало від

НАДФН [нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату (відновленого)]. Це дає змогу зробити висновок про те, що метаболізм не був опосередкований ізоферментами цитохрому P450. Дослідження азацитидину із культивованими гепатоцитами людини *in vitro* вказує, що при концентраціях від 1,0 до 100 μM (тобто приблизно у 30 разів вищих, 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 μM не виникало інгібування. Отже, індукування або інгібування ферменту CYP при клінічно досягнутих концентраціях плазми є малоімовірним.

Виведення

Азацитидин швидко виводиться з плазми крові, середній період напіввиведення ($t_{1/2}$) після підшкірного застосування становить 41 ± 8 хв. Кумуляції після підшкірного введення 75 мг/м² 1 раз на добу упродовж 7 днів не відбувається. Головним шляхом виведення азацитидину та/або його метаболітів є виділення із сечею. Після внутрішньовенного та підшкірного застосування 14C-азацитидину в сечі виявлялося 85 % та 50 % застосованої радіоактивності відповідно, тоді як у калі виявлялося < 1 %.

Особливі популяції

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

Ниркова недостатність

Ниркова недостатність не має значного впливу на фармакокінетичну експозицію азацитидину після одноразового та багаторазового підшкірного застосування. Після підшкірного застосування одноразової дози 75 мг/м² середні показники експозиції (AUC і C_{max}) у пацієнтів із незначною, помірною та тяжкою нирковою недостатністю були підвищені на 11–21 %, 15–27 % і 41–66 % відповідно порівняно з пацієнтами із нормальною функцією нирок. Однак експозиція була в межах того ж загального діапазону, що і в пацієнтів із нормальною функцією нирок. Азацитидин можна застосовувати пацієнтам із нирковою недостатністю без початкового коригування дози за умови, що за цими пацієнтами ведеться спостереження щодо токсичності, оскільки азацитидин та/або його метаболіти виводяться головним чином нирками.

Фармакогенетика

Вплив відомих поліморфізмів цитидиндеамінази на метаболізм не досліджувався.

Клінічні характеристики

Показання. Азацитидин показаний для лікування дорослих пацієнтів, яким неможливо провести трансплантацію гематопоетичних стовбурових клітин, із захворюваннями:

- мієлодиспластичний синдром (МДС) проміжного-2 та високого ризику, згідно з міжнародною прогностичною шкалою (IPSS);
- хронічний мієломоноцитарний лейкоз (ХММЛ) із 10–29 % бластів кісткового мозку без мієлопроліферативного захворювання;
- гострий мієлоїдний лейкоз (ГМЛ) із 20–30 % бластів і мультилінійною дисплазією, згідно з класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ);
- ГМЛ із > 30 % бластів кісткового мозку, згідно з класифікацією.

Протипоказання

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

Поширені злоякісні пухлини печінки.

Період годування груддю.

Особливі заходи безпеки

Лікарський засіб є цитотоксичним, тому потрібно дотримуватись правил безпеки та бути обережним при його розбавленні та застосуванні. Слід застосовувати процедури належного поводження та утилізації протипухлинних лікарських засобів.

Якщо розбавлений азацитидин контактує зі шкірою, необхідно негайно ретельно промити шкіру водою з милом. Якщо препарат потрапив на слизові оболонки, слід негайно ретельно промити їх водою.

Розбавлення лікарського засобу. Детальні інструкції див. у розділі «Спосіб застосування та дози». Лікарський засіб слід розбавляти водою для ін'єкцій. Розчин лікарського засобу не можна застосовувати, якщо він містить великі частки або агрегати.

Не фільтрувати розчин після розбавлення, тому що це може призвести до втрати активної речовини. Слід взяти до уваги, що в деяких адаптерах та системах наявні 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 лікарського засобу. Див. розділ «Спосіб застосування та дози».

Розрахунок індивідуальної дози

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

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

Таблиця 1

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 , мг	Кількість флаконів	Загальний об'єм розбавленої суспензії, мл
75 мг/м ² (100 %)	135	2	5,4
37,5 мг/м ² (50 %)	67,5	1	2,7
25 мг/м ² (33 %)	45	1	1,8

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 загарбінням.

Флакон, що містить азацитидин, призначений для одноразового використання і не містить консервантів. Невикористані залишки лікарського засобу з флакона слід належним чином утилізувати. Не зберігати невикористані залишки лікарського засобу для подальшого застосування.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

За даними *in vitro*, метаболізм не опосередковується ізоферментами цитохрому Р450 (CYP), УДФ-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 Р450 є малоімовірними.

Офіційних досліджень взаємодії азацитидину з іншими лікарськими засобами не проводилось.

Особливості застосування

Ризики у разі заміни іншими лікарськими формами азацитидину

Через відмінності у фармакокінетичних параметрах рекомендована доза та схема застосування азацитидину у формі розчину для ін'єкцій можуть відрізнятися від таких для пероральної форми азацитидину.

Застосування лікарського засобу у вигляді розчину для ін'єкцій в дозах, які призначено для перорального застосування азацитидину, може призвести до летальних побічних реакцій. Навпаки, лікування пацієнтів, які приймають азацитидин перорально, дозами, рекомендованими для ін'єкцій, може бути неефективним.

Не замінюйте цей лікарський засіб пероральними формами азацитидину (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Гематологічна токсичність (анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія)

Лікування азацитидином пов'язують з анемією, нейтропенією і тромбоцитопенією, особливо під час перших 2 циклів. За необхідності слід проводити повний аналіз крові для моніторингу відповіді на лікування і токсичності лікарського засобу, але як мінімум — перед кожним циклом лікування. Після першого циклу застосування азацитидину в рекомендованій дозі для наступних циклів дозу лікарського засобу слід зменшити або відстрочити введення з огляду на показник кількості в надирі та на гематологічну відповідь (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Пацієнтам варто негайно повідомляти про підвищення температури. Пацієнтам і лікарям також необхідно вести спостереження щодо виникнення симптомів кровотеч.

Печінкова недостатність

Оскільки азацитидин є потенційно гепатотоксичним для пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю, потрібно проявляти обережність щодо пацієнтів, у яких наявні захворювання печінки. Досліджень за участю пацієнтів із печінковою недостатністю не проводили. Повідомлялось, що під час лікування у пацієнтів із 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 поширеними злоякісними пухлинами печінки (див. розділ «Протипоказання»). Перед початком лікування та під час кожного циклу необхідно контролювати лабораторні показники функції печінки. Пацієнт повинен повідомити свого лікаря про наявність будь-якого основного захворювання печінки.

Ниркова недостатність

У пацієнтів, яких лікували внутрішньовенним азацитидином у комбінації з іншими засобами хіміотерапії, зафіксовано ниркові аномалії: від підвищеного рівня креатиніну сироватки до ниркової недостатності і летального наслідку. У 5 пацієнтів із хронічним мієлогенним лейкозом (ХМЛ), яких лікували азацитидином та 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 непояснене зниження рівня бікарбонату сироватки (< 20 ммоль/л) або підвищення рівня креатиніну сироватки чи азоту сечовини крові, слід зменшити дозу або відстрочити застосування азацитидину (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Пацієнтам потрібно негайно повідомляти медпрацівнику про олігурію та анурію. Хоча між пацієнтами з нормальною функцією нирок 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 (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Синдром лізису пухлини

Пацієнти із ризиком розвитку синдрому лізису пухлини та ті, у кого зафіксовано велике пухлинне навантаження перед лікуванням, потребують ретельного моніторингу та відповідних запобіжних заходів.

Ембріофетальна токсичність

З огляду на механізм дії та дані, отримані у дослідженнях на тваринах, азацитидин може завдати шкоди плоду при введенні вагітній жінці. Азацитидин, який вводили вагітним щурам одноразово внутрішньоочеревинно у дозі, що становила приблизно 8 % від рекомендованої добової дози для людини, викликав загибель та аномалії плода. Вагітних жінок потрібно повідомити про потенційний ризик для плода. Жінкам із репродуктивним потенціалом, які лікуються азацитидином, слід використовувати ефективну контрацепцію під час лікування та протягом 6 місяців після його закінчення. Чоловіки, які лікуються азацитидином, і їхні статеві партнерки репродуктивного віку повинні використовувати ефективну контрацепцію під час лікування та протягом 3 місяців після його закінчення.

Лабораторні аналізи

Перед початком терапії, а також перед початком кожного циклу лікування слід визначати функцію печінки, креатинін сироватки і бікарбонат сироватки. Перед початком терапії потрібно провести повний аналіз крові, а за необхідності — моніторинг відповіді і токсичності, але як мінімум — перед кожним циклом лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

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 застосування азацитидину таким пацієнтам не встановлено. Дані клінічного дослідження у пацієнтів із серцево-судинним або легеневим захворюванням в анамнезі показали значно підвищену частоту серцевих розладів при застосуванні азацитидину. Тому рекомендовано виявляти обережність, призначаючи лікарський засіб цим пацієнтам. Може бути необхідною оцінка серцево-легеневої функції.

Некротизуючий фасцит

У пацієнтів, яких лікували азацитидином, спостерігали некротизуючий фасцит, у т. ч. летальний. Слід припинити застосування азацитидину пацієнтам, у яких діагностовано некротизуючий фасцит, і негайно розпочати належне лікування.

Синдром диференціації

Серед пацієнтів, які застосовують азацитидин, зареєстровано випадки синдрому диференціації (частота виникнення невідома). Синдром диференціації може бути летальним, а симптоми та клінічні ознаки включають респіраторний дистрес, легеневі інфільтрати, лихоманку, висипання, набряк легенів, периферичний набряк, швидке збільшення маси тіла, плевральний випіт, випіт у перикарді, гіпотензію та порушення функції нирок (див. розділ «Побічні реакції»). При першій появі симптомів або ознак, що вказують на синдром диференціації, слід розглянути необхідність лікування високими дозами внутрішньовенних кортикостероїдів і моніторингу гемодинаміки. Може бути потрібне тимчасове припинення застосування ін'єкційного азацитидину до зникнення симптомів; у разі відновлення застосування варто бути обережними.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Контрацепція

Жінки репродуктивного віку повинні використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування та щонайменше 6 місяців після закінчення лікування. Чоловікам рекомендується використовувати ефективну контрацепцію під час лікування та упродовж 3 місяців після його закінчення.

Вагітність

Немає даних щодо застосування азацитидину вагітним жінкам. Дослідження на мишах показали репродуктивну токсичність. Потенційний ризик для людини невідомий. З огляду на результати досліджень у тварин та механізм дії азацитидину цей лікарський засіб не можна застосовувати під час вагітності, особливо під час першого триместру, за винятком

нагальної потреби. В кожному окремому випадку слід оцінювати переваги лікування порівняно з ризиком для плода.

Період годування груддю

Невідомо, чи виділяється азацитидин або його метаболіти у грудне молоко. Через потенційні серйозні побічні реакції у дитини грудне годування 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 рекомендується уникати батьківства під час лікування. Перед початком лікування чоловіків слід проконсультувати відносно консервації сперми.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Азацитидин має незначний або помірний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Повідомлялося про випадки втоми при застосуванні азацитидину. Тому рекомендується бути обережним під час керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози

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

Дозування

Рекомендована початкова доза для першого циклу лікування для всіх пацієнтів незалежно від базальних лабораторних гематологічних показників становить 75 мг / м² площі поверхні тіла у вигляді підшкірної ін'єкції щодня упродовж 7 днів, після цього — період відпочинку 21 день (28-денний цикл лікування).

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 мінімум 6 циклів лікування. Для отримання повної або часткової відповіді можуть бути потрібні додаткові цикли лікування. Терапію можна продовжувати доти, доки вона приносить користь пацієнту або до прогресування захворювання.

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

Лікарський засіб Азацитидин-Віста не слід використовувати як взаємозамінний з пероральним азацитидином. Через різницю в експозиції рекомендації щодо дози та схеми введення азацитидину для перорального застосування відрізняються від рекомендацій щодо азацитидину для ін'єкцій. Медичним працівникам рекомендовано уточнювати назву лікарського засобу, дозу та спосіб застосування.

Лабораторні аналізи

Перед початком терапії, а також перед початком кожного циклу лікування слід визначити функцію печінки, 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 [білі кров'яні клітини]) $\geq 3 \times 10^9/\text{л}$ і АКН $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцити $\geq 75,0 \times 10^9/\text{л}$) перед першим лікуванням

Якщо після застосування азацитидину 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 впродовж 14 днів, дозу слід знизити (див. таблицю 2). Після модифікацій дози тривалість циклу повинна становити 28 днів.

Таблиця 2

Кількість у надирі		% дози в наступному циклі, якщо покращення* не досягається впродовж 14 днів
АКН ($\times 10^9/\text{л}$)	Тромбоцити ($\times 10^9/\text{л}$)	
≤ 1	≤ 50	50 %
> 1	> 50	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 $< 3 \times 10^9/\text{л}$ або АКН $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$, або тромбоцити $< 75 \times 10^9/\text{л}$) перед першим лікуванням

Після застосування азацитидину, якщо зменшення кількості БКК або АКН, або кількості тромбоцитів порівняно з показником до лікування складає ≤ 50 % або більше 50 %, однак із покращенням диференціації будь-якої клітинної лінії, не слід затримувати наступний цикл і коригувати дозу.

Якщо зменшення кількості БКК або АКН, або кількості 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 впродовж 14 днів досягається покращення, коригувати дозу не потрібно. Однак, якщо покращення не досягається впродовж 14 днів, необхідно визначити насиченість клітинами кісткового мозку. Якщо насиченість клітинами кісткового мозку становить > 50 %, коригувати дозу не потрібно. Якщо насиченість клітинами кісткового мозку ≤ 50 %, лікування слід затримати, а дозу зменшити (див. таблицю 3).

Таблиця 3

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 $\geq$ кількість у надирі + $(0,5 \times [\text{базальний показник} - \text{кількість у надирі}])$.

Після модифікацій дози тривалість циклу повинна становити 28 днів.

Особливі популяції

Літні пацієнти

Літнім пацієнтам не рекомендується особливе коригування дози. У літніх пацієнтів більш імовірним є зниження функції нирок, тому може бути необхідним моніторинг функції нирок.

Ниркова недостатність

Азацитидин можна застосовувати пацієнтам із нирковою недостатністю без коригування початкової дози. Якщо виникає неояснене зниження рівня бікарбонату сироватки до менш

ніж 20 ммоль/л, дозу слід знизити на 50 % у наступному циклі. Якщо виникає несподіване підвищення креатиніну сироватки крові або азоту сечовини крові у 2 або більше рази вище базальних показників і більше найвищої межі нормального (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.

Печінкова недостатність

Не проводилось офіційних досліджень за участю пацієнтів із печінковою недостатністю. За пацієнтами з тяжкою печінковою недостатністю слід уважно спостерігати щодо небажаних явищ. Жодних специфічних модифікацій початкової дози пацієнтам із печінковою недостатністю не рекомендовано; подальші модифікації дози повинні ґрунтуватися на гематологічних лабораторних показниках. Азациитидин протипоказаний пацієнтам із поширеними злоякісними пухлинами печінки.

Інструкції для підшкірного застосування лікарського засобу

Азациитидин розводять в асептичних умовах за допомогою 4 мл стерильної води для ін'єкцій. Розчинник повільно вводять у флакон. Енергійно струшують або обертають флакон для отримання однорідної суспензії. Суспензія буде каламутною. В отриманій суспензії міститься 25 мг/мл азациитидину. Не фільтрувати суспензію після розведення, відновлення, тому що при фільтрації можна видалити діючу речовину.

Приготування для негайного підшкірного застосування лікарського засобу

Дози більше 4 мл слід розділити на рівні частини у 2 шприцах. Засіб можна тримати при кімнатній температурі упродовж 1 години, але його слід застосувати упродовж 1 години після розведення.

Приготування лікарського засобу для підшкірного застосування пізніше

Розведений засіб можна тримати у флаконі або набрати у шприц. Дози більше 4 мл слід розділити на рівні частини у 2 шприцах. Засіб слід негайно помістити в холодильник. При розведенні лікарського засобу водою для ін'єкцій, що не зберігалась у холодильнику, розведений відновлений засіб можна тримати в умовах холодильника (2–8 °С) до 8 годин. Коли препарат відновлюють водою для ін'єкцій, що зберігалась у холодильнику (2–8 °С), відновлений засіб можна тримати в умовах холодильника (2–8 °С) до 22 годин. Суспензію, що зберігалась у холодильнику, можна залишити поза холодильником до 30 хвилин для досягнення кімнатної температури перед застосуванням.

Загальні інструкції для підшкірного застосування

Для отримання однорідної суспензії вміст шприца слід знову суспендувати перед самим застосуванням. Щоб повторно суспендувати, слід енергійно обертати шприц між долонями до отримання однорідної каламутної суспензії. Азациитидин у вигляді суспензії вводять підшкірно. Дози більше 4 мл слід розділити на рівні частини у 2 шприцах та вводити у 2 окремі ділянки. Слід міняти ділянки для кожної ін'єкції (стегно, живіт або верхня частина руки). Нові ін'єкції слід робити на відстані принаймні 2,5 см від попередньої ділянки і ніколи — на ділянках, де шкіра подразнена, є синці, почервоніння або затвердіння. Після розчинення суспензію не фільтрують.

Стабільність суспензії

Азациитидин, розчинений водою для ін'єкцій, що не зберігалась у холодильнику, для підшкірного введення може зберігатися до 1 години при 25 °С або до 8 годин при 2–8 °С; при розчиненні водою для ін'єкцій, що зберігалась у холодильнику (2–8 °С), може зберігатися до 22 годин при температурі 2–8 °С.

Інструкції для внутрішньовенного застосування

Взяти необхідну кількість флаконів лікарського засобу для отримання бажаної дози. Розвести вміст кожного флакона 10 мл стерильної води для ін'єкцій. Слід енергійно струшувати або обертати флакон, поки всі тверді частки не розчиняться. Отриманий розчин містить 10 мг/мл азациитидину і має бути прозорим. Слід візуально оглянути парентеральний засіб перед застосуванням на відсутність часток і знебарвлення, коли розчин і упаковка дозволяють це зробити.

Набрати у шприц потрібну кількість розчину азацитидину для застосування бажаної дози і ввести в 50–100 мл пакет для інфузій з 0,9 % розчином хлориду натрію для ін'єкцій або з розчином Рінгера (лактатним).

Несумісність із внутрішньовенними розчинами

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

Внутрішньовенне застосування

Розчин азацитидину вводять внутрішньовенно, всю дозу вводять упродовж 10–40 хвилин. Необхідно завершити введення впродовж 1 години після розведення ампули азацитидину.

Стабільність розчину

Препарат, розведений для внутрішньовенного застосування, можна зберігати при 25 °С, але введення пацієнту необхідно завершити впродовж 1 години після розведення. Розведений розчин/суспензію можна зберігати 1 годину при температурі 25 °С або 8 годин при температурі 2–8 °С, або до 22 годин при температурі 2–8 °С при відновленні розчину охолодженою (2–8 °С) водою для ін'єкцій.

Діти

Не застосовують дітям (віком до 18 років), оскільки безпека та ефективність застосування азацитидину для цієї категорії пацієнтів не встановлені. Наявні на цей час дані наведені в розділах «Фармакокінетика», «Фармакодинаміка» та «Побічні реакції», але рекомендації щодо дозування надати неможливо.

Передозування

Симптоми. Під час досліджень повідомлялося про один випадок передозування азацитидину. 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.

Лікування. У разі передозування за пацієнтом спостерігають, роблять необхідні аналізи крові і, якщо потрібно, призначають підтримувальне лікування. Специфічного антидоту при передозуванні немає.

Побічні реакції

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

У 97 % пацієнтів виникали побічні реакції, які були імовірно або вірогідно пов'язані із застосуванням азацитидину.

До найчастіших серйозних небажаних реакцій, які спостерігались у процесі досліджень, належать фебрильна нейтропенія (8 %) та анемія (2,3 %). До інших серйозних небажаних реакцій належать інфекції, такі як нейтропенічний сепсис (0,8 %) і пневмонія (2,5 %) (іноді з летальним наслідком), тромбоцитопенія (3,5 %), реакції гіперчутливості (0,25 %) і геморагічні явища (наприклад, крововилив у мозок) (0,5 %), шлунково-кишкові кровотечі (0,8 %) і внутрішньочерепні крововиливи (0,5 %).

Найчастіше повідомляли про такі небажані реакції під час лікування, як гематологічні реакції (71,4 %), зокрема тромбоцитопенія, нейтропенія і лейкопенія (зазвичай 3–4 ступеня), шлунково-кишкові явища (60,6 %), серед яких нудота, блювання (зазвичай 1–2 ступеня) або реакції в місці ін'єкції (77,1 %, зазвичай 1–2 ступеня).

Літні пацієнти віком від 65 років із ГМЛ з > 30 % бластів кісткового мозку

До найчастіших серйозних небажаних реакцій (≥ 10 %), які спостерігались у процесі досліджень, належать фебрильна нейтропенія (25 %), пневмонія (20,3 %) та гіпертермія (10,6 %). Інші небажані реакції: сепсис (5,1 %), анемія (4,2 %), нейтропенічний сепсис (3 %), інфекції сечовивідних шляхів (3 %), тромбоцитопенія (2,5 %), нейтропенія (2,1 %), целюліт (2,1 %), запаморочення (2,1 %), задишка (2,1 %). Найчастішими (≥ 30 %)

побічними реакціями при лікуванні азацитидином були шлунково-кишкові ускладнення, включаючи запор (41,9 %), нудоту (39,8 %) і діарею (36,9 %) (зазвичай 1–2 ступеня), загальні розлади, зокрема гіпертермія (37,7 %, зазвичай 1–2 ступеня) та гематологічні порушення, в тому числі фебрильна нейтропенія (32,2 %) і нейтропенія (30,1 %) (зазвичай 3–4 ступеня).

У таблиці 4 містяться дані про побічні реакції, пов'язані з лікуванням азацитидином, отримані в результаті основних клінічних досліджень МДС і ГМЛ та постмаркетингового досвіду.

Частоту побічних реакцій визначають за такими категоріями: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (не можна оцінити з наявних даних). У кожній групі небажані ефекти подано у порядку зменшення серйозності.

Таблиця 4

Системи органів	Дуже часто	Часто	Нечасто	Рідко	Частота невідома
Інфекції та інвазії	Пневмонія* (включаючи бактеріальні, вірусні та грибові інфекції), назофарингіт	Сепсис* (включаючи бактеріальний, вірусний і грибовий), нейтропенічний сепсис*, інфекції дихальних шляхів (включаючи інфекції верхніх дихальних шляхів, бронхіт), інфекції сечовивідних шляхів, целюліт, дивертикуліт, грибова інфекція порожнини рота, синусит, фарингіт, риніт, простий герпес, інфекції шкіри			Некротизуючий фасцит*
Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення (включаючи кісти і поліпи)					Синдром диференціації
З боку крові та лімфатичної системи	Фебрильна нейтропенія*, нейтропенія, лейкопенія, тромбоцитопенія, анемія	Недостатність кісткового мозку, панцитопенія*			
З боку імунної системи			Реакції гіперчутливості		
З боку обміну речовин, метаболізму	Анорексія, зниження апетиту, гіпокаліємія	Зневоднення		Синдром лізису пухлини	

З боку психіки	Безсоння	Сплутаність свідомості, тривожність,			
З боку нервової системи	Запаморочення, головний біль	Внутрішньо-черепний крововилив*, непритомність, сонливість, млявість			
З боку органів зору		Крововилив у око, кон'юнктивальний крововилив			
З боку серця		Перикардіальний випіт	Перикардит		
З боку судин		Гіпотонія*, артеріальна гіпертензія, ортостатична гіпотензія, гематома			
З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння	Задишка, носова кровотеча	Плевральний випіт, задишка, зумовлена фізичним навантаженням, біль у глотці та гортані		Інтерстиціальне захворювання легень	
З боку шлунково-кишкового тракту	Діарея, блювання, запор, нудота, абдомінальний біль (включаючи біль у верхній частині живота та черевній порожнині)	Кровотеча зі шлунково-кишкового тракту* (включаючи кровотечу в роті), гемороїдальна кровотеча, стоматит, кровотеча з ясен, диспепсія			
З боку печінки і жовчовивідних шляхів			Печінкова недостатність*, прогресивна печінкова кома		
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Петехії, свербіж (включаючи генералізований), висип, екхімоз	Пурпура, алопеція, кропив'янка, еритема, макулярний висип	Гострий фебрильний нейтрофільний дерматоз, піодермія гангренозна		Шкірний васкуліт
З боку кістково-м'язової системи	Артралгія, м'язово-скелетний біль (включаючи біль у спині, кістках, кінцівках)	Міалгія, м'язові спазми			

З боку нирок та сечовидільної системи		Ниркова недостатність*, гематурія, підвищений рівень креатиніну сироватки	Нирковий каналцевий ацидоз		
Загальні розлади та реакції у місці введення	Втома, пірексія*, астения, біль у грудях, еритема в місці ін'єкції, біль у місці ін'єкції, реакція в місці ін'єкції (невизначена)	Синці, гематома, затвердіння, висип, свербіж, запалення, знебарвлення, вузлики і крововиливи (в місці ін'єкції), нездужання, озноб, кровотеча на місці катетеризації		Некроз у місці ін'єкції	
Лабораторні показники	Зниження маси тіла				

* Зрідка повідомлялось про летальні випадки.

Опис окремих побічних реакцій

Гематологічні небажані реакції

Найчастіше ($\geq 10\%$) повідомлялося про гематологічні небажані реакції під час лікування, зокрема такі як 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 за допомогою звичайного моніторингу повного аналізу крові та відстрочення початку наступного циклу, профілактичним застосуванням антибіотиків та/або факторів росту (наприклад, гранулоцитарного колонієстимулювального фактора [Г-КСФ]) при нейтропенії та переливанням крові при анемії або тромбоцитопенії, якщо це було необхідно.

Інфекції

Мієлосупресія може призводити до нейтропенії з підвищенням ризику інфекції. У пацієнтів, які отримували азациитидин, виникали серйозні інфекції, такі як нейтропенічний сепсис і пневмонія, деякі з летальним наслідком. Інфекції можна лікувати застосуванням антибактеріальних препаратів та/або факторів росту (наприклад, Г-КСФ) при нейтропенії.

Кровотеча

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

Гіперчутливість

У пацієнтів, які отримують азациитидин, розвивалися серйозні реакції гіперчутливості. У разі виникнення анафілактичної реакції 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 були пов'язані з місцем ін'єкції. За результатами досліджень, жодна з цих побічних реакцій не призводила до відміни азациитидину або зменшення дози. Більшість небажаних реакцій виникали під час перших 2 циклів і в наступних циклах їхня кількість зменшувалась. Побічні реакції з боку шкіри, як от висип, запалення, свербіж у місці ін'єкції, еритема і пошкодження шкіри, можуть вимагати коригування за допомогою супутніх лікарських засобів, таких як антигістамінні препарати, кортикостероїди і нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ).

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 фасцит, що в рідкісних випадках призводили до летального наслідку.

Побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту

Серед побічних реакцій із боку шлунково-кишкового тракту, які були пов'язані з лікуванням і про які повідомлялось найчастіше, — запор, діарея, нудота і блювання. Ці побічні реакції лікували симптоматично протиблювотними засобами при нудоті та блюванні, протидіарейними засобами при діареї та проносними і/або такими, що пом'якшують випорожнення, — при запорах.

Небажані реакції з боку нирок

У пацієнтів, яких лікували азацитидином, виникали порушення функції нирок: від підвищення рівня креатиніну сироватки і гематурії до ниркового каналцевого ацидозу, ниркової недостатності і летального наслідку.

Небажані реакції з боку печінки

У пацієнтів з високим пухлинним навантаженням через метастазування з печінковою недостатністю в анамнезі під час лікування виникала прогресивна печінкова кома з летальним наслідком.

Небажані реакції з боку серцево-судинної системи

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

Літні пацієнти

Інформація про безпеку застосування азацитидину для пацієнтів віком від 85 є обмеженою.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла при температурі не вище 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність

Внутрішньовенний розчин несумісний із 5 % розчинами декстрози, Геласпану або розчинами, що містять бікарбонат. Вони можуть потенційно підвищити швидкість деградації азацитидину, тому слід уникати їх сумісного застосування. Не змішувати з іншими лікарськими засобами, окрім тих, що зазначені у розділі «Спосіб застосування та дози».

Упаковка.

По 100 мг порошку у прозорих флаконах по 20 мл. 1 флакон у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Нанг Куанг Фармасьютікал Ко., Лтд.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.
№ 1001, 1001-1, Зхонгшан Рд., Ксіньхуа Діст, Тайнан Сіті, Тайвань (єР.О.Сі.)