

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

АЗАЦИТИДИН (AZACITIDINE)

Склад:

діюча речовина: azacitidine;

1 флакон містить азацитидину 100 мг;

допоміжні речовини: маніт, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: ліофілізований порошок від білого до 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 відносно 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 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 порівняно з внутрішньовенним (одноразова доза 75 мг/м^2) складала приблизно 89% на основі площі під кривою (ОПК). Площа під кривою 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 - $147 \pm 47 \text{ л/год}$.

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 μM до 100 μM (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 μM не виникало інгібування. Отже, індукування або інгібування ферменту CYP при клінічно досягнутих концентраціях плазми є малоімовірним.

Виведення

Азацитидин швидко виводиться з плазми, середній період напіввиведення ($t_{1/2}$) після підшкірного застосування 41 ± 8 хвилин). 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 14C-азацитидину у сечі виявлялося 85 та 50 % застосованої радіоактивності відповідно тоді як у калі виявлялось < 1 %.

Спеціальні 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 однократної дози 75 мг/м^2 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. 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).

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. Поширені злоякісні пухлини печінки. Годування груддю.

Особливі заходи безпеки.

Рекомендації при застосуванні

Препарат є цитотоксичним, тому слід дотримуватись заходів безпеки та обережності при його розбавленні та застосуванні. Якщо розбавлений азацитидин 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. Розчин препарату не слід застосовувати, якщо він містить великі частки або агломерати. Не фільтрувати розчин 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 «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	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 загарбінням.

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 (SULTs), і глутатіонтрансферазою (GST); тому взаємодія, пов'язана з цими метаболізуючими ферментами *in vivo*, вважається малоймовірною.

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

Офіційних досліджень взаємодії азацитидину з іншими лікарськими засобами не проводилось.

Особливості застосування.

Гематологічна токсичність

Лікування азацитидином пов'язує 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. 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. 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 поширеними злоякісними пухлинами печінки.

Ниркова недостатність

У пацієнтів, яких лікували внутрішньовенним азацитидином 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.

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 визначати 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.

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.

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 для чоловіків і жінок

Жінки репродуктивного віку та чоловіки повинні користуватись ефективною контрацепцією під час лікування азацитидином та впродовж 3 місяців після його закінчення.

Вагітність

Немає наявних даних про застосування азацитидину вагітним жінкам. Потенційний ризик для людини невідомий. На основі результатів досліджень у тварин та механізму дії азацитидину цей препарат не можна застосовувати під час вагітності, особливо під час першого триместру, за

винятком нагальної потреби. В кожному індивідуальному випадку слід зважувати переваги лікування у порівнянні з можливим ризиком для плода.

Годування груддю

Невідомо, чи виділяється азацитидин або його метаболіти у грудне молоко. Через потенційні серйозні побічні реакції у дитини, яку годують груддю, 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.

Спосіб застосування та дози.

Лікування азацитидином слід розпочинати і контролювати 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 – 75 мг/м^2 площі поверхні тіла у вигляді підшкірної або внутрішньовенної ін'єкції щодня упродовж 7 днів, після цього – період відпочинку 21 день (28-денний цикл лікування).

Дозу можна підвищити до 100 мг/м^2 , якщо після 2 циклів лікування позитивного ефекту не відзначається, а також за відсутності симптомів токсичності, за винятком нудоти і блювання. Рекомендовано проводити принаймні 4-6 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.

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 (WBC(БКК)) $\geq 3,0 \times 10^9/\text{л}$ і АКН $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, і тромбоцити $\geq 75,0 \times 10^9/\text{л}$) 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 упродовж 14 днів, дозу слід знизити згідно з таблицею 2. Після модифікацій дози тривалість циклу повинна становити 28 днів.

Таблиця 2

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

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

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

Після застосування азацитидину, якщо зменшення БКК або АКН або 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 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 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 x [базальний показник – кількість у надирі])

Після модифікацій дози тривалість циклу повинна становити 28 днів.

Спеціальні популяції

Літні пацієнти

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

Ниркова недостатність

Азацитидин можна застосовувати пацієнтам із нирковою недостатністю без коригування початкової дози. Якщо виникає неяснене зниження рівнів бікарбонату сироватки до менш ніж 20 ммоль/л, дозу слід знизити на 50 % у наступному циклі. Якщо виникає неяснене підвищення креатиніну сироватки або азоту сечовини крові (АСК) 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. 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.

Приготування суспензії азацитидину

Азацитидин є цитотоксичним препаратом. Як з іншими потенційно токсичними сполуками, необхідна обережність при маніпуляціях з препаратом та приготуванні суспензій.

При потраплянні розчину азацитидину на шкіру слід негайно і старанно промити уражену ділянку водою з милом. При потраплянні на слизові оболонки промити великою кількістю води.

Флакони, що містять азацитидин, призначений для одноразового використання і не містять консервантів. Невикористані залишки препарату з флакону слід належним чином утилізувати. Не зберігати невикористані залишки препарату для подальшого застосування.

Інструкції для підшкірного застосування препарату

Азацитидин 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 азацитидину. Не фільтрувати суспензію після розведення, відновлення, тому що при фільтрації можна видалити діючу речовину.

Приготування для негайного підшкірного застосування препарату

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 препарату 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 препарату водою для ін'єкцій, що не зберігалась у холодильнику, розведений відновлений засіб можна тримати в умовах холодильника (2 - 8°C) до 8 годин. Коли препарат відновлюють водою для ін'єкцій, що зберігалась у холодильнику (2 - 8°C) відновлений засіб можна тримати в умовах холодильника (2 - 8°C) 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. Азацитидин 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:

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

Інструкції для внутрішньовенного застосування

Розбавити необхідну кількість флаконів препарату 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 азацитидину 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 (лактат).

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.

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 від 2 - 8 °С або до 22 годин при температурі від 2 - 8 °С при відновленні розчину охолодженою (від 2 - 8 °С) водою для ін'єкцій.

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.

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

Побічні реакції.

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

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 і геморагічні явища (наприклад крововилив у мозок).

Найчастіше повідомлялося 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).

В таблиці 4 нижче містяться побічні реакції, пов'язані з лікуванням азацитидином.

Частоту побічних реакцій визначають так: 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 ($< 1/10000$); невідомо (не можна оцінити з наявних даних). В кожній групі небажані ефекти подано у порядку зменшення серйозності.

Таблиця 4

Клас систем органів	Дуже часто	Часто	Нечасто	Рідко	Невідомо
Інфекції та інвазії	Пневмонія*, назофарингіт	Нейтропенічний сепсис*, інфекції верхніх дихальних шляхів, інфекція сечовивідних			Некротизуючий фасциїт*

		шляхів (запалення підшкірної клітковини), синусит, фарингіт, риніт, простий герпес			
З боку крові та лімфатичної системи	Фебрильна нейтропенія, нейтропенія, лейкопенія, тромбоцитопенія, анемія	Недостатність кісткового мозку, панцитопенія			
З боку імунної системи			Реакції гіперчутливості		
З боку метаболізму і харчування	Анорексія	Гіпокаліємія		Синдром лізису пухлини	
Психіатричні розлади		Сплутаність свідомості, тривожність, безсоння			
З боку нервової системи	Запаморочення, головний біль	Внутрішньо-черепний крововилив, млявість			
Розлади з боку органів зору		Крововилив у око, кон'юнктивальний крововилив			
З боку серцево-судинної системи		Гіпертензія, гіпотензія, гематома			
Респіраторні, торакальні та медіастинальні розлади	Задишка	Задишка, зумовлена фізичним навантаженням, біль у глотці та гортані		Інтерстиціальне захворювання легень	
Шлунково-кишкові розлади	Діарея, блювання, запор, нудота, абдомінальний біль	Кровотеча зі шлунково-кишкового тракту, гемороїдальна кровотеча, стоматит, кровотеча з ясен, диспепсія			
Гепатобіліарні розлади			Печінкова недостатність*, прогресивна		

			печінкова кома		
З боку шкіри та її похідних	Петехії, свербіж, висип, екхімоз	Пурпура, алопеція, еритема, макулярний висип	Гострий фебрильний нейтрофільний дерматоз		
З боку кістково-м'язової системи	Артралгія	Міалгія, м'язово-скелетний біль			
З боку нирок та сечовидільної системи		Ниркова недостатність*, гематурія, підвищений рівень креатиніну сироватки	Нирковий канальцевий ацидоз		
Загальні розлади та стани в місці застосування	Втома, пірексія, 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), дискомфорт		Некроз у місці ін'єкції	
Дослідження		Збільшення маси тіла			

* зрідка повідомлялось про летальні випадки

Опис окремих побічних реакцій

Гематологічні небажані реакції

Найчастіше повідомлялося про гематологічні небажані реакції під час лікування, такі як зокрема, тромбоцитопенія, 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

Мієлосупресія може призводити до нейтропенії та підвищеного ризику інфекції. У пацієнтів, що отримували азациитидин, повідомлялось про серйозні інфекції, такі як 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 азациитидин, 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 відрізняти 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.

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.

Небажані реакції з боку нирок

У пацієнтів, яких лікували азацитидином, повідомлялось про порушення функції нирок: від підвищення рівня креатиніну сироватки і гематурії до ниркового каналцевого 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.

Небажані 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 ГМЛ, яких лікували азацитидином.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі 20 – 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність. Внутрішньовенний розчин несумісний із 5% розчинами декстрози, Геспану 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».

Категорія відпуску. За рецептом.